

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**DOMENIUL GASTROENTEROLOGIE**

**DISFUNȚIA RENALĂ PRECOCE POST TRANSPLANT  
HEPATIC: FACTORI DE RISC, ROLUL NOILOR  
BIOMARKERI ÎN DIAGNOSTIC, TRATAMENT, FACTORI DE  
PROGNOSTIC**

**-REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT-**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. LILIANA GHEORGHE**

**Student-doctorand:**

**MARIAN IRINEL TUDOROIU**

**2020**

# Cuprins

## Introducere

<b>I. Partea generală.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Ciroza hepatică.....</b>	<b>1</b>
1.1. Definiție.....	1
1.2. Epidemiologie.....	1
1.3. Etiologie.....	2
1.4. Patogeneză.....	3
1.4.1. Generalități.....	3
1.4.2. Rolul celular în fibroza și ciroza hepatică.....	5
1.4.3. Rolul citokinelor în fibroza și ciroza hepatică.....	6
1.5. Diagnosticul cirozei hepatice.....	7
1.5.1. Manifestările clinice.....	7
1.5.2. Date de laborator.....	9
1.5.3. Tehnici imagistice în ciroza hepatică.....	12
1.5.4. Biopsia hepatică.....	13
1.6. Complicațiile cirozei hepatice.....	13
1.6.1. Fiziopatologia cirozei hepatice decompensate.....	13
1.6.2. Ascita.....	14
1.6.3. Sângerarea gastrointestinală.....	16
1.6.4. Infecțiile bacteriene.....	16
1.6.4.1. Peritonita bacteriană spontană.....	17
1.6.4.2. Peritonita bacteriană secundară.....	17
1.6.4.3. Alte infecții.....	18
1.6.5. Cardiomiopatia cirotică.....	18
1.6.6. Sindromul hepatopulmonar.....	19
1.6.7. Hipertensiunea portopulmonară.....	21
1.6.8. Afectarea renală.....	21
1.6.8.1. Date generale.....	21
1.6.8.2. Criteriile de diagnostic pentru injuria renală acută la pacienții	

cu ciroză hepatică.....	23
1.6.8.3. Sindromul hepatorenal tip injurie renală acută (SHR tip IRA).....	27
1.6.8.4. Sindromul hepatorenal tip boală renală cronică (SHR tip BRC).....	28
1.6.9. Encefalopatia hepatică.....	28
1.7. Evoluția și prognosticul cirozei hepatice.....	30
<b>2. Managementul terapeutic al cirozei hepatice.....</b>	<b>32</b>
2.1. Tratamentul etiologic al cirozei hepatice.....	32
2.2. Managementul complicațiilor cirozei hepatice.....	33
2.3. Transplantul hepatic.....	35
<b>3. Injuria renală acută precoce post-transplant de ficat.....</b>	<b>36</b>
3.1. Factori de risc pre-transplant.....	36
3.2. Factori de risc intraoperatori.....	36
3.3. Factori de risc postoperatori.....	37
3.4. Rolul noilor biomarkeri renali.....	37
3.4.1. Gelatinaza neutrofilică asociată lipocalinei (NGAL, lipocalina 2).....	38
3.4.2. Cistatina C (Cys C).....	38
3.4.3. Molecula de injurie renală-1 (KIM-1).....	39
3.4.4. Alți biomarkeri renali.....	40
3.5. Managementul IRA post-transplant de ficat.....	40
3.5.1. Măsurile generale.....	40
3.5.2. Epurarea extrarenală (RRT) .....	41
<b>II. Contribuții personale.....</b>	<b>42</b>
<b>4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....</b>	<b>42</b>
<b>5. Metodologia generală a cercetării.....</b>	<b>43</b>
5.1. Criterii de includere în studiu.....	43
5.2. Protocolul de studiu.....	43
5.3. Tehnica de dozare a biomarkerilor renali.....	45
5.3.1. Dozarea NGAL.....	45
5.3.1.1. Recoltare.....	46

5.3.1.2. Principiul metodei.....	46
5.3.2. Dozarea cistatinei C (Cys C).....	46
5.3.2.1. Recoltare.....	46
5.3.2.2. Principiul metodei.....	47
5.3.3. Dozarea KIM-1.....	47
5.3.3.1. Recoltare.....	47
5.3.3.2. Principiul metodei.....	47
5.4. Prelucrarea statistică a datelor.....	48
<b>6. Studiul 1. Factorii de risc pentru injuria renală acută precoce post-transplant hepatic și rolul noilor biomarkeri renali.....</b>	<b>50</b>
6.1. Introducere.....	50
6.2. Pacienți și metode.....	50
6.3. Rezultate.....	51
6.4. Discuții.....	78
6.5. Concluzii.....	80
<b>7. Studiul 2. Tratamentul injuriei renale acute post-transplant de ficat.....</b>	<b>81</b>
7.1. Introducere.....	81
7.2. Material și metode.....	81
7.3. Rezultate.....	82
7.4. Discuții.....	84
7.5. Concluzii.....	85
<b>8. Studiul 3. Factorii de prognostic și evoluția pacienților cu injurie renală acută precoce post-transplant hepatic.....</b>	<b>86</b>
8.1. Introducere.....	86
8.2. Material și metode.....	86
8.3. Rezultate.....	87
8.4. Discuții.....	137
8.5. Concluzii.....	139
<b>9. Concluzii și contribuții personale.....</b>	<b>140</b>
<b>Bibliografie.....</b>	<b>144</b>
<b>Anexe.....</b>	<b>165</b>

## Lista de abrevieri

Alb - albumina	TAM - tensiune arterială medie
ALT – alaninaminotransferaza	TH - transplant hepatic
AST - aspartataminotransferaza	VHB - virusul hepatitic B
BD - bilirubina direct	VHC - virusul hepatitic C
BMI - body mass index	VHD - virusul hepatitic D
BRC - boală renală cronică	
BT - bilirubina totală	
CH - ciroza hepatică	
CI - index cardiac	
Cys C - cistatina C	
FA - fosfataza alcalină	
Fbg – fibrinogen	
GGT - gama glutamiltranspeptidaza	
Hb - hemoglobină	
HTA- hipertensiune arterială	
INR - International Normalised Ratio	
IRA - injurie renală acută	
IR-AH - indice de rezistivitate artera hepatică	
KIM-1 - molecula de injurie renală 1	
MELD - Model for End-Stage Liver Disease	
MER - masă eritocitară	
Na - sodiu	
NGAL - gelatinaza neutrofilică asociată lipocalinei	
PCR - proteina C reactivă	
PCT – procalcitonina	
PPC - plasmă proaspătă congelată	

## PARTEA GENERALĂ

Ciroza hepatică (CH) reprezintă stadiul final al oricărei boli hepatice cronice. Este un proces difuz, caracterizat prin pierderea parenchimului hepatic, formarea de septuri fibroase și de noduli anormali de regenerare, rezultatul final fiind modificarea structurii normale a ficatului și a anatomiei vasculare (1,2).

În capitolul 1 sunt prezentate date generale despre CH. Aceasta este o cauză majoră de mortalitate la nivel global. Conform studiului Global Burden of Disease din 2010 CH a cauzat aproximativ 1 milion de decese la nivel mondial, un număr cu 33% mai mare comparativ cu cel al deceselor din anul 1990, reprezentând 2% din totalul deceselor (3-5). Există diferențe între țări în privința mortalității prin ciroză, din cauza prevalenței diferite a factorilor de risc precum alcoolul, virusul hepatitic B și virusul hepatitic C. În România cauzele principale ale CH sunt alcoolismul cronic și hepatitele virale B și C. CH, bolile cerebrovasculare și boala cardiacă ischemică sunt responsabile de cel mai mare număr de ani de viață pierduți ca urmare a decesului prematur. Costurile îngrijirii pacienților spitalizați sunt importante și împovărează sistemul național de sănătate. Rata mortalității (număr de decese la 100.000 de locuitori) prin CH în România a fost de 28.6 în anul 1980, 30.5 în anul 1990, 37.1 în anul 2000 și de 33.5 în anul 2010 (4). Frecvent, CH este clinic silențioasă la debut și pot trece ani până la diagnostic. Prevalența și incidența nu sunt cunoscute exact, în trecut până la 30-40% dintre cazuri fiind descoperite la autopsie. În prezent, datorită utilizării la scară largă a tehnicilor imagistice, CH este descoperită mult mai devreme (6). În țările dezvoltate din Europa și America de Nord abuzul de alcool este incriminat în apariția CH la aproximativ 40-60% dintre cazuri, iar etiologia virală la 25-30%.

O altă cauză frecventă în țările vestice este reprezentată de boala ficatului gras non-alcoolic. CH cu virus hepatitic B este mai frecventă în zonele endemice: Asia, Africa sub-Sahariană. O mare problemă la nivel mondial este numărul foarte mare de persoane infectate cu virusul hepatitic B sau C, număr ce depășește 400 de milioane de persoane infectate (7,8).

CH reprezintă finalul căii patologice pentru o varietate largă de boli hepatice cronice. Deși cauzele CH sunt multifactoriale, anumite caracteristici patologice sunt comune tuturor cazurilor, incluzând degenerarea și necroza hepatocitelor, pierderea funcției hepatice și înlocuirea parenchimului hepatic cu țesut fibrotic și noduli de regenerare (2,9-11). Consecințele clinice

majore ale CH sunt alterarea funcției hepatice, creșterea rezistenței intrahepatice (hipertensiune portală) și dezvoltarea hepatocarcinomului.

Din punct de vedere al manifestărilor clinice, pacienții cu CH sunt frecvent asimptomatici, cu analize de laborator normale și la care CH este descoperită accidental în timpul unor explorări de rutină, sau prezintă manifestări de decompensare hepatică. La momentul diagnosticului pacienții sunt cu CH compensată și pot prezenta semne fizice de CH. Un procent mic se prezintă cu decompensări ale CH, de exemplu ascită, peritonită bacteriană spontană, sângerare variceală esofagiană, encefalopatie hepatică, manifestări clinice de hepatocarcinom. Manifestările clinice din CH sunt rezultatul pierderii parenchimului hepatic funcțional și al remodelării vasculare

Diagnosticul CH decompensate și avansate poate fi pus cu suficientă acuratețe interpretând manifestările clinice de ciroză și analizele de laborator. Un rol important în detecția CH în stadiile incipiente și în detectarea leziunilor focale (neoplazice) în ficatul cirotic este atribuit explorărilor imagistice.

Rata anuală de tranziție de la CH compensată, asimptomatică, la CH decompensată, este de 5-7% (12). Atunci când apare decompensarea, CH devine o boală sistemică, cu afectare multi-organică (13). Pacienții devin susceptibili la infecțiile bacteriene în momentul decompensării, din cauza disfuncției imune complexe asociate CH, fiind implicate imunitatea înăscută și cea dobândită. De asemenea morbiditatea și mortalitatea sunt crescute. Din cauza acestor evenimente, decompensarea CH are un prognostic nefavorabil, cu o scădere marcată a supraviețuirii medii de la 12 ani, întâlnită la pacienții cu CH compensată, la 2 ani (12,14,15). De mult timp, manifestările clinice ale CH decompensate au fost considerate o consecință a tulburărilor hemodinamice atribuite vasodilatației arteriale periferice, în special în teritoriul splanhnic. Amplitudinea acestei vasodilatații afectează volemia efectivă, în cele din urmă rezultând hipoperfuzia organelor, cel mai afectat fiind rinichiul (16). Reducerea volemiei efective activează mecanismele vasoconstrictoare și pe cele de retenție de apă și sodiu, ca sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS), sistemul nervos simpatic și secreția de arginin-vasopresină. Deși mecanismele moleculare responsabile de vasodilatația arterială, constând într-o producție endotelială crescută de substanțe vasodilatatoare, cum ar fi oxidul nitric, prostaciclina, monoxidul de carbon și canabinoizii endogeni au fost demonstrate în mod convingător, cauzele principale ale unor astfel de anomalii au rămas oarecum incerte până când s-a dovedit că pacienții cu ciroză avansată prezintă o stare de inflamație cronică, sugerată de

nivelul crescut în circulație al citokinelor și chemokinelor pro-inflamatorii (17,18). Inflamația cronică este probabil cauzată de răspândirea sistemică a bacteriilor și produselor bacteriene, numite tipare moleculare asociate cu agentul patogen (PAMPs), ca urmare a unei translocări bacteriene anormale (BT). Modificările microbiomului și creșterea permeabilității intestinale sunt cauza acestui fenomen. Modelele moleculare asociate pericolului (DAMPs) sunt molecule eliberate de ficatul bolnav din cauza inflamației locale, apoptozei și necrozei celulare și au un rol similar PAMPs. DAMPs-urile sunt eliberate și în urma injuriei hepatice de ischemie-reperfuzie din timpul transplantului hepatic (19). Atât PAMPs-urile, cât și DAMPs-urile se leagă de receptorii de recunoaștere a celulelor imune care, odată activate, produc și eliberează molecule proinflamatorii, împreună cu specii reactive de oxigen și azot. Această cascadă de evenimente contribuie la dezvoltarea disfuncției circulatorii și, împreună cu aceasta, favorizează direct dezvoltarea disfuncției multi-organice (13).

O complicație frecventă la pacienții cirofici este injuria renală acută (IRA). La pacienții cu CH perfuzia renală poate fi afectată sever, din cauza vasodilatației arteriale splanhnice și sistemice, cu reducerea consecutivă a volumului efectiv de sânge circulant, în consecință aceștia fiind predispuși să dezvolte disfuncție renală (20). Importanța funcției renale la pacientul cirotic este reflectată de includerea creatininei serice în scorul MELD (Model for End-Stage Liver Disease), acest scor fiind folosit în prezent la evaluarea severității bolii hepatice și în prioritizarea pacienților cu CH avansată pentru transplantul hepatic (21). Prevalența IRA este de 20-50% la pacienții spitalizați, cu CH. IRA este asociată cu un prognostic nefavorabil și reprezintă un predictor important al mortalității pe termen scurt la pacienții cu CH (22,23). Supraviețuirea la 3 luni a pacientului cu CH și IRA depinde de cauza injuriei renale acute: 73% la cei cu afectare renală intrinsecă, 46% pentru IRA indusă de hipovolemie, 31% pentru IRA asociată cu infecția și doar 15% pentru cei cu sindrom hepatorenal (24).

Criteriile de diagnostic, tradiționale, pentru insuficiența renală acută la pacientul cirotic au fost propuse în anul 1996 și modificate în anii următori (25,26). Conform acestor criterii insuficiența renală acută este definită ca o creștere a creatininei serice cu  $\geq 50\%$  față de valoarea bazală, la o valoare finală  $>1.5$  mg/dL (133  $\mu\text{mol/L}$ ). Creatinina serică a rămas cel mai practic biomarker al funcției renale. Ca biomarker al funcției renale, creatinina serică prezintă mai multe inconveniente în practica clinică deoarece ea este influențată de greutate, vârstă, sex și rasă.



Utilizarea creatininei serice în diagnosticul injuriei renale la pacientul cirotic întâmpină anumite neajunsuri: formarea scăzută a creatininei din creatină în mușchi, consecință a scăderii masei musculare (27), creșterea secreției renale tubulare a creatininei (28), creșterea volumului de distribuție în ciroză a creatininei serice și interferența creatininei cu bilirubina crescută la momentul dozării (29). În consecință, măsurarea creatininei serice la pacienții cu CH supraestimează rata de filtrare glomerulară și funcția renală. Pacienții cu CH și disfuncție renală ușoară, cu o valoare a creatininei serice  $<1.5$  mg/dL, rămâneau nediagnosticați, cu impact asupra evoluției și prognosticului.

În anii recentți criteriile de diagnostic pentru injuria renală acută au suferit modificări, iar termenul de insuficiență renală acută a fost înlocuit cu cel de injurie renală acută. Grupul Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) a dezvoltat și publicat în anul 2004 criteriile RIFLE (acronimul de la Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of Renal Function and End-Stage Renal Disease). Aceste criterii clasifică suferința renală în funcție de gravitate și iau în considerare rata filtrării glomerulare, creatinina serică și debitul urinar (30).

Grupul Acute Kidney Injury Network (AKIN) a stabilit în anul 2007 criteriile AKIN pentru injuria renală acută (31) și a propus mai multe modificări clasificării RIFLE. Astfel, stadiile 1, 2 și 3 din clasificarea AKIN corespund categoriilor Risk, Injury și Failure din clasificarea RIFLE, categoriile Loss și End-Stage Renal Disease au fost eliminate, criteriul RFG a fost eliminat, iar categoria Risk a fost extinsă prin includerea creșterii creatininei serice cu  $\geq 0.3$  mg/dL chiar dacă nu a crescut de 1.5 ori comparativ cu valoarea bazală. Inițierea procedurii de epurare extrarenală clasifică pacientul în stadiul 3 de injurie renală acută, conform clasificării AKIN. În anul 2012, un grup de experți a propus combinarea unor criterii AKIN ( creșterea creatininei serice cu  $\geq 0.3$  mg/dL în 48 ore sau cu  $\geq$  de 50% din valoarea bazală împreună cu reducerea debitului urinar până la 6 ore) cu unele RIFLE (creșterea creatininei serice cu  $\geq 50\%$  într-o săptămână sau o reducere a RFG cu  $> 25\%$  împreună cu reducerea debitului urinar până la 6 ore) rezultând astfel criteriile Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) (32). Utilizarea reducerii debitului urinar la pacienții cu CH și ascită ca și criteriu de diagnostic, reprezintă o problemă deoarece, frecvent, acești pacienți sunt oligurici cu o retenție crescută de sodiu și cu menținerea unei rate relativ normale de filtrare glomerulară. Pacienții cu CH pot avea și un debit urinar crescut din cauza tratamentului diuretic.

Colectarea urinei este inadecvată în practica clinică și valorile creatininei serice în dinamică devin esențiale în diagnosticul IRA la pacientul cirotic.

În anul 2015, grupul International Club of Ascites (ICA) împreună cu grupul Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) au adus modificări criteriilor KDIGO pentru injuria renală acută, adaptându-le la pacientul cirotic și îmbunătățind astfel aplicabilitatea lor în practica clinică. Ca urmare a consensului dintre cele două grupuri au fost adoptate și publicate criteriile International Club of Ascites (ICA), de definiție și stadializare pentru injuria renală acută la pacientul cirotic, criteriul de debit urinar fiind eliminate (33). Mai mulți noi biomarkeri au fost studiați în încercarea de a identifica un rol în diferențierea sindromului hepatorenal de necroza tubulară acută, cel mai promițător fiind NGAL (gelatinaza neutrofilică asociată lipocalinei) (34).

În capitolul 2 am discutat despre managementul terapeutic al CH (35,36). Acesta cuprinde tratamentul etiologic, tratamentul complicațiilor și transplantul hepatic. Transplantul hepatic (TH) reprezintă un progres semnificativ în tratamentul CH în stadiu avansat. De la efectuarea primului transplant hepatic în anul 1963 tehnica a evoluat de la o intervenție experimentală la una salvatoare de viață. Supraviețuirea post-transplant hepatic a crescut mult datorită standardizării tehnicii chirurgicale și îmbunătățirii tratamentului imunosupresor.

Rata de supraviețuire post-TH a crescut mult fiind de 94% la o lună, respectiv 91% la 3 luni și 88% la 6 luni. Perioada critică post-TH este în primele 6 luni, 46% din decese și 65% din re-transplanturi având loc în această perioadă. Rata de supraviețuire este de 82% la 1 an, 71% la 5 ani, 61% la 10 ani, 51% la 15 ani și 43% la 20 ani post-TH (37).

În capitolul 3 am discutat despre injuria renală acută (IRA) precoce post-TH, definită ca IRA apărută în primele 48 ore post-TH, precum și despre rolul noilor biomarkeri renali. Pentru pacienții cu boală hepatică avansată, în stadiu final, transplantul hepatic reprezintă terapia salvatoare, dar poate fi însoțit de multiple complicații postoperatorii, imediate sau tardive. Complicațiile postoperatorii imediate sunt cele chirurgicale (tromboza de arteră hepatică, tromboza de venă portă, fistula biliară și hemoragia), complicațiile grefei (rejetul acut, disfuncția primară de greafă, disfuncția inițială a grefei hepatice, sindromul “small-for-size”) și cele medicale (cardiovasculare, pulmonare, renale, neurologice, infecțioase) (38,39).

Una dintre cele mai frecvente complicații precoce post-TH este IRA. Aceasta este asociată cu creșterea morbidității, mortalității, duratei de spitalizare și a costului spitalizării. Pacienții cu IRA precoce post-TH, au un risc crescut să facă disfuncție renală severă în următorii 5 ani,

necesarul de procedură de epurare extrarenală (RRT) fiind de 18% la 5 ani post-TH (40,41). IRA post-TH crește riscul de boală renală cronică (BRC) (42). Incidența IRA precoce post-TH este între 17% și 95%, în funcție de criteriile folosite pentru definirea IRA (43).

Există mulți factori care pot predispuce la IRA precoce post-TH. Aceștia pot fi împărțiți în factori de risc pre-transplant, intraoperatori și postoperatori.

Spre deosebire de alte boli, pentru care s-au descoperit de-a lungul timpului mulți markeri utili în diagnostic, creatinina serică a rămas cel mai comun test în evaluarea funcției renale. Există mai multe inconveniente în folosirea creatininei serice în diagnosticul injuriei renale, mai ales la pacientul cirotic, caz în care supraestimează rata de filtrare glomerulară și funcția renală. Astfel are loc o întârziere a diagnosticului IRA și în consecință pierderea unei oportunități terapeutice.

Cu scopul de a elimina aceste inconveniente, mai mulți biomarkeri urinari și plasmatici au fost studiați în ultimii ani, unii dintre ei dovedindu-și utilitatea. Pentru a fi folositor un biomarker renal trebuie să detecteze rapid injuria, nivelul său să se coreleze cu amplitudinea injuriei și să prezinte specificitate și sensibilitate ridicate.

Gelatinaza neutrofilică asociată lipocalinei (NGAL, lipocalina 2) este o proteină de 25 kDa care a fost identificată prima dată în granulele secundare din neutrofile (44,45). Nivelul său în sânge crește ca răspuns la o infecție bacteriană, ceea ce permite diferențierea dintre o infecție bacteriană și una virală (46). Mai târziu, NGAL a fost identificată în numeroase țesuturi umane, incluzând traheea, stomacul, colonul și rinichiul (47) Secreția NGAL din celulele epiteliale este indusă de mai multe condiții patologice (48) În caz de IRA ischemică sau nefrotoxică, NGAL este proteina indusă cel mai rapid în modelele experimentale (49). După câteva ore de la injuria renală, NGAL crește în ser și urină. NGAL are mai multe roluri biologice. Datorită capacității sale de a se lega de sideroforele (mici molecule care leagă fierul) produse de celulele eucariote, NGAL este implicată în transportul fierului la nivel celular. Prin rolul său de a contribui la aportul fierului către celulele tubulare renale poate fi implicată în procesul de injurie-reparare al IRA, prin inducerea diferențierii progenitorilor renali în celule epiteliale tubulare (50,51).

Sideroforele sunt de asemenea produse de bacterii pentru a obține fierul din țesuturile înconjurătoare, necesar creșterii bacteriene. Legându-se de aceste siderofore, NGAL blochează aportul de fier către bacterii, acționând astfel ca un agent bacteriostatic. Țesuturile în care NGAL este exprimată sunt frecvent expuse microorganismelor, observație care denotă rolul NGAL în

apărare (52). Concentrația NGAL poate fi măsurată în sânge și urină. NGAL este un predictor precoce al IRA în mai multe condiții clinice: chirurgia cardiacă (53), expunerea la substanța de contrast (54), trauma (55), bolile critice (56), transplantul hepatic (57,58).

Cistatina C (Cys C) este o proteină non-glicozilată cu o greutate moleculară mică (13.3 kDa), care face parte din familia inhibitorilor de cistein-proteinază și este de o sută de ori mai mare decât creatinina. Prima dată a fost descoperită în lichidul cerebrospinal al persoanelor sănatoase, apoi în urina pacienților cu afectare renală tubulară și mai târziu în serul pacienților dializați. Este produsă la o rată constantă de toate celulele nucleate, este filtrată liber de către glomeruli și minim legată de proteine. Nu este reabsorbită în circulația sistemică după filtrare și este degradată în tubul renal proximal cu ajutorul receptorului endocitic megalin (59). Spre deosebire de creatinina, Cys C nu este secretată de tubulii renali în urină, astfel încât apariția sa în urină depinde de injuria renală acută, reflectând filtrarea ei de către glomeruli și captarea redusă de către tubulul proximal afectat. În consecință degradarea Cys C în tubul renal proximal lezat este scăzută (60). Concentrația serică a Cys C, comparativ cu cea a creatininei, reflectă rata de filtrare glomerulară independent de masa musculară, deși valoarea ei crește cu vârsta (61). Cys C este considerată un marker al funcției renale.

Cys C s-a corelat mai bine cu rata de filtrare glomerulară decât creatinina serică post TH (62). În prezent este neclar dacă valoarea Cys C este generalizabilă la toate formele de IRA sau este specifică anumitor categorii (63–66).

Molecula de injurie renală-1(KIM-1) este o glicoproteină transmembranară a cărei expresie la nivelul celulelor tubilor renali proximali este crescută în caz de ischemie sau de expunere la substanțele nefrotoxice. Un domeniu extracelular al KIM-1, de 90 kDa, este detectabil în urină imediat după injuria renală acută (67,68). KIM-1 și domeniul său extracelular au rol și în procesul de regenerare după injuria renală.

În modelele nefrotoxice de IRA (cu acid folic sau cisplatin), creșterea expresiei KIM-1 precede creșterea creatininei serice, sugerând astfel rolul acestei proteine ca marker al injuriei renale tubulare (69). Deși, inițial, studiile clinice au sugerat o creștere întârziată comparativ cu cea a altor noi biomarkeri, studii mai recente au arătat o creștere a KIM-1 în primele ore de la injuria renală (70,71). Și alți biomarkeri ai injuriei renale acute au fost investigați la pacienții transplantați hepatic, unii dintre ei demonstrând rolul avut în predicția IRA post TH: interleukinele IL-6, IL-8 și IL-18, și L-FABP (liver-type fatty acid-binding protein) (72–74). În

prezent nu există dovezi clare că măsurarea de rutină a acestor biomarkeri renali după transplantul hepatic îmbunătățește evoluția sau că au rol în evitarea IRA post-TH. În situații clinice special, acești biomarkeri pot ajuta în luarea deciziilor, de exemplu în alegerea momentului de inițiere a inhibitorilor de calcineurină post-TH. Cel mai folosit biomarker renal este NGAL, iar Cys C poate fi utilă în evaluarea ratei de filtrare glomerulară (75).

Managementul IRA post-transplant hepatic cuprinde măsuri generale, de prevenție a agravării IRA, și procedura de epurare extrarenală. Pacienții transplantați hepatic prezintă un risc crescut de IRA. Având în vedere dificultatea în a diagnostica precoce IRA, prevenția IRA ar trebui prioritizată. Factorii de risc pentru IRA post-TH au fost împărțiți în factori pre-, intra- și postoperatori. Factorii preoperatori sunt asociați puternic cu factorii predispozanți ai pacientului iar cei postoperatori sunt greu de controlat (imunosupresia, fistula biliară, reintervenția chirurgicală pentru sângerare sau o funcție deficitară a grefei hepatice). Concentrarea pe factorii de risc intraoperatori este foarte importantă. Trebuie menținută o hemodinamică adecvată, cu o valoare a tensiunii arteriale medii (TAM)  $\geq 70$  mmHg, iar timpul de clampare a venei cave inferioare (timpul de ischemie caldă pentru rinichi) să fie cât mai scurt posibil.

Măsurile generale, de prevenție, sunt: evitarea nefrotoxicelor, monitorizarea atentă a creatininei serice și a diurezei, menținerea normovolemiei și a unei presiuni adecvate de perfuzie renală, tratamentul prompt al infecțiilor și evitarea procedurilor cu radiocontrast. Este foarte bine cunoscut faptul că inhibitorii de calcineurină, folosiți în tratamentul imunosupresor post-TH pot afecta semnificativ funcția renală, dar, din nefericire, nu a fost stabilită o strategie de protecție (32,33,75).

Momentul optim al inițierii RRT post-TH la pacienții cu IRA nu este bine stabilit. A fost demonstrat că o inițiere precoce a RRT poate ajuta la un control mai bun al balanței hidroelectrolitice la pacienții selectați, comparativ cu o inițiere tardivă, dar inițierea precoce a RRT a fost descurajată de complicațiile asociate cu stabilirea abordului vascular, incluzând sângerarea, pneumotoraxul și infecția, dar și din cauza faptului că post intervenție chirurgicală există o recuperare mai lentă a funcției renale. Câteva studii au evaluat folosirea RRT la pacienții transplantați hepatic cu IRA postoperator. Wu et al. au examinat folosirea procedurii de hemofiltrare continuă veno-venoasă (CVVH) la pacienții transplantați hepatic cu insuficiență hepatică și renală postoperator și au demonstrat că inițierea precoce a RRT este asociată cu creșterea supraviețuirii în Unitatea de Terapie Intensivă (ICU) (76) Decizia finală în inițierea

RRT trebuie să fie bazată pe considerente clinice și de laborator, și individualizată pentru fiecare pacient.

Motivația alegerii acestei teme pentru cercetarea doctorală este determinată de incidența mare a IRA precoce post-TH și de impactul pe care îl are aceasta asupra evoluției pacienților transplantați hepatic. Dat fiind numărul mare de pacienți la care apare această complicație am dorit identificarea factorilor de risc perioperatori cu scopul de a ne ajuta ulterior în managementul acestor pacienți. Prin identificarea pacienților la risc de IRA am dorit obținerea de timp, necesar instituirii măsurilor preventive și terapeutice. Acesta este primul studiu din România în care este cercetat rolul noilor biomarkeri renali în injuria renală acută apărută precoce post-TH. Am considerat acest subiect unul de interes deosebit și de actualitate, mai ales având în vedere incidența mare, impactul asupra evoluției și timpul scurt de aplicare a măsurilor preventive și terapeutice. Colectivul de cercetare implicat are ca arie principală de interes îngrijirea pacienților cu boli hepatice cronice avansate, aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic, realizarea transplantului hepatic, dar și îngrijirea acestor pacienți post transplant.

## **PARTEA SPECIALĂ**

### **Ipoteza de cercetare și obiectivele generale**

Ipoteza de cercetare a avut la bază incidența mare a injuriei renale acute post-transplant de ficat, impactul ei asupra evoluției postoperatorii și importanța identificării precoce a pacienților aflați la risc de IRA. De asemenea am cercetat utilitatea noilor biomarkeri renali în diagnostic și prognostic.

Obiectivele generale sunt:

- identificarea factorilor de risc peritransplant hepatic pentru injuria renală acută precoce (<48 de ore) post-TH
- evaluarea potențialilor biomarkeri renali în predicția IRA
- managementul terapeutic al injuriei renale acute precoce post-TH
- rolul prognostic al noilor biomarkeri renali și al altor factori de risc

### **Metodologia generală a cercetării**

Am efectuat un studiu prospectiv, observațional, care a inclus 53 de pacienți transplantați hepatic în perioada mai 2016 - noiembrie 2017, în Institutul Clinic Fundeni.

Criteriile de includere în studiu:

- vârsta peste 18 ani
- semnarea consimțământului informat
- pacienți cu domiciliul în România

Criteriile de excludere:

- refuzul semnării consimțământului informat
- disfuncția renală pretransplant

Au fost înregistrate datele demografice (vârstă, sex, greutate, înălțime), etiologia cirozei hepatice, co-morbiditățile asociate, scorul de severitate MELD, datele de laborator (biochimie, hemoleucogramă, coagulare) pre-, intra- și post-TH, parametrii hemodinamici, o serie de date

intraoperatorii (durata intervenției chirurgicale, sângerarea intraoperatorie, timpul de ischemie rece, timpul de ischemie caldă, necesarul transfuzional și de suport vasopresor, prezența sindromului de reperfuzie), necesarul de procedură de epurare extrarenală, tratamentul imunosupresor. Markerii renali cercetați, gelatinaza neutrofilică asociată lipocalinei (NGAL), cistatina C (Cys C) și molecula de injurie renală-1 (KIM-1) au fost recoltați în trei momente: pre-transplant, înainte de intervenția chirurgicală, la 4 și 24 de ore post-reperfuzie hepatică. În același timp cu recoltarea markerilor renali au fost recoltate creatinina și ureea. Pacienții au fost urmăriți timp de 1 an pentru stabilirea prognosticului și evoluției (evaluarea riscului de boală renală cronică, necesarul de procedură de epurare extrarenală, mortalitate, costuri, durată de spitalizare). Datele obținute au fost introduse într-un registru electronic în format Excel și au fost analizate cu ajutorul produsului software R, pentru stabilirea relațiilor între variabile și pentru validarea rezultatelor. Pentru studiul prezentat în continuare am avut aprobarea Comisiei de Etică a Institutului Clinic Fundeni și am obținut consimțământul informat pentru fiecare pacient în parte.

### **Tehnica de dozare a biomarkerilor renali**

Pentru dozarea celor trei potențiali biomarkeri renali studiați a fost utilizată tehnica ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assays).

## **Studiul 1. Factorii de risc pentru injuria renală acută precoce post-transplant hepatic și rolul noilor biomarkeri renali**

**Introducere** IRA precoce post-TH este o complicație frecventă. Este însoțită de creșterea morbidității, mortalității, a numărului de zile de spitalizare și a costului spitalizării, precum și a riscului de a dezvolta o afectare renală cronică. Factorii de risc sunt multipli. Sunt factori pre-TH, asociați cu factorii predispozanți ai pacientului, factori de risc intraoperatori, care reprezintă targetul măsurilor preventive, și factori de risc postoperatori, mai greu de controlat.

Comparativ cu alte patologii, unde au fost descoperiți de-a lungul timpului noi biomarkeri utili în diagnostic și stadializare, diagnosticul IRA se face în continuare cu ajutorul creatininei serice, un marker care prezintă multiple inconveniente. Din cauza aceasta mai mulți biomarkeri renali au fost testați în ultimii ani, cu scopul de a identifica un biomarker renal util în predicția și



diagnosticul IRA, care să crească rapid după injuria renală acută, permițând astfel diagnosticul precoce al IRA.

Obiectivele studiului sunt indentificarea factorilor de risc peritransplant hepatic pentru IRA precoce (<48 de ore) post-TH și evaluarea potențialilor biomarkeri renali în predicția injuriei renale acute.

Motivația alegerii celor trei biomarkeri renali, NGAL, Cys C și KIM-1, s-a datorat faptului că au fost printre cei mai studiați biomarkeri, iar rezultatele obținute și publicate până acum au fost promițătoare.

**Pacienți și metode** Am evaluat 53 de pacienți transplantați hepatic în perioada mai 2016-noiembrie 2017, în Institutul Clinic Fundeni. Au fost înregistrate datele demografice, comorbiditățile asociate, etiologia CH, scorul de severitate MELD, date de laborator pre-, intra- și post-transplant hepatic, parametrii hemodinamici, o serie de date intraoperatorii, tratamentul imunosupresor. Markerii renali cercetați (NGAL serică, Cys C serică și KIM-1 urinară) au fost recoltați în trei momente: pre-transplant, înainte de intervenția chirurgicală, la 4 și 24 de ore post-reperfuzie hepatică. În același timp cu dozarea biomarkerilor renali cercetați au fost dozate și creatinina serică împreună cu ureea serică. Diagnosticul IRA s-a realizat cu ajutorul criteriilor KDIGO pentru IRA (32). În funcție de apariția precoce post-TH a IRA (<48 de ore), pacienții au fost împărțiți în două loturi: Lotul A - pacienți care au prezentat IRA precoce post-TH și Lotul B - pacienți fără IRA.

Pentru analiza statistică s-a folosit programul R, versiunea 3.5.3 (2019-03-11) Copyright (C) 2019 The R Foundation for Statistical Computing, R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org>.

**Rezultate** Precoce post-transplant hepatic, în primele 48 de ore, din cei 53 de pacienți analizați, au prezentat IRA, conform criteriilor KDIGO de diagnostic, 25 de pacienți (47.17%). Aceștia au fost incluși în lotul A, iar ceilalți 28 (52.83%) de pacienți, care nu au prezentat IRA, au fost incluși în lotul B. Dintre cei 25 de pacienți care au prezentat IRA precoce post-TH (<48 de ore), 18 pacienți au dezvoltat IRA stadiul 1 (33.96%), 3 IRA stadiul 2 (5.66%), iar 4 IRA stadiul 3 (7.55%).

Având în vedere apariția precoce a IRA post-TH, variabilele analizate ca posibili factori de risc (predictori) pentru IRA au fost din pre-TH, intraoperator și din perioada postoperatorie

imediată, până la momentul diagnosticării IRA. Valorile variabilelor măsurate după apariția IRA nu au valoare predictivă și nu au fost incluse în analiză.

Pentru claritate analiza descriptivă a datelor a fost făcută separat, pe cele 2 loturi de pacienți. Mai jos, în tabelele 1, 2, 3 și 4, sunt redate datele perioperatorii analizate.

Tabel 1. Analiza descriptivă pentru variabilele preoperatorii

<b>Variabila</b>	<b>Lot A (N = 25)</b>	<b>Lot B (N = 28)</b>
<b>Vârsta – Mediana (IQR)</b>	57.00 (11.00)	46.00 (20.50)
<b>Sex</b>		
<b>F – Nr (%)</b>	9 (36.00)	12 (42.85)
<b>M – Nr (%)</b>	16 (64.00)	16 (57.15)
<b>BMI – Medie ± D.S</b>	25.75 ± 4.40	24.12 ± 4.49
<b>Etiologie CH: Non Virală – Nr (%)</b>	6 (24.00)	8 (28.57)
<b>Virus B +/- D – Nr (%)</b>	14 (56.00)	13 (46.43)
<b>Virus C – Nr (%)</b>	5 (20.00)	7 (25.00)
<b>DZ Tip 2</b>		
<b>Da - Nr (%)</b>	5 (20.00)	1 (3.57)
<b>Nu - Nr (%)</b>	20 (80.00)	27 (96.43)
<b>HTA</b>		
<b>Da - Nr (%)</b>	3 (12.00)	1 (3.57)
<b>Nu - Nr (%)</b>	22 (88.00)	27 (96.43)
<b>Scorul MELD – Medie ± D.S</b>	17.88 ± 5.56	16.86 ± 6.26
<b>Alb – Medie ± D.S</b>	3.09 ± 0.52	3.19 ± 0.66
<b>AST – Mediana (IQR)</b>	67.00 (42.00)	87.50 (57.50)
<b>ALT – Mediana (IQR)</b>	47.06 ± 22.71	59.30 ± 35.19
<b>BT – Mediana (IQR)</b>	2.80 (2.60)	2.70 (4.80)
<b>BD – Mediana (IQR)</b>	2.26 (1.60)	2.55 (3.00)
<b>Colesterol – Mediana (IQR)</b>	97.13 (48.00)	100.00 (37.00)
<b>FA – Mediana (IQR)</b>	125.00 (59.00)	128.00 (114.00)
<b>GGT – Mediana (IQR)</b>	37.00 (29.00)	54.65 (42.50)
<b>Fbg – Medie ± D.S</b>	191.60 ± 67.62	204.70 ± 110.88
<b>INR – Medie ± D.S</b>	1.66 ± 0.39	1.62 ± 0.37
<b>Leucocite (mii) – Medie ± D.S</b>	4.27 ± 1.69	4.51 ± 1.65

<b>Trombocite (mii) – Mediana (IQR)</b>	61.00 (42.00)	70.50 (46.75)
<b>PCR –Medie ± D.S</b>	9.44 ± 5.73	10.49 ± 8.66
<b>PCT – Mediana (IQR)</b>	0.23 (0.22)	0.20 (0.17)
<b>Creatinina – Medie ± D.S</b>	0.83 ± 0.25	0.80 ± 0.17
<b>Uree – Mediana (IQR)</b>	33.00 (19.00)	28.10 (17.75)
<b>NGAL – Medie ± D.S</b>	44.44 ± 22.83	42.55 ± 23.38
<b>KIM-1 – Mediana (IQR)</b>	0.22 (0.46)	0.14 (0.32)
<b>Cys C – Mediana (IQR)</b>	1198.70 (730.00)	1073.20 (457.00)
<b>TAS Min – Mediana (IQR)</b>	130.00 (24.00)	130.00 (23.30)
<b>Na – Medie ± D.S</b>	135.84 ± 4.80	134.25 ± 5.71

Tabel 2. Statistica descriptivă pentru parametrii urmăriți intraoperator:

<b>Variabila</b>	<b>Lot A</b>	<b>Lot B</b>
<b>Hb la începutul intervenției chirurgicale – Medie ± D.S</b>	9.85 ± 1.61	9.77 ± 1.67
<b>Hb la sfârșitul intervenției chirurgicale – Medie ± D.S</b>	8.42 ± 1.48	8.48 ± 1.08
<b>Sângerare (mL) – Mediana (IQR)</b>	4000 (3500)	4000 (4125)
<b>Sindrom post reperfuzie</b>		
<b>Da – Nr (%)</b>	14 (56.00)	17 (60.71)
<b>Nu – Nr (%)</b>	11 (44.00)	11 (39.29)
<b>Lactat la începutul intervenției chirurgicale – Mediana (IQR)</b>	1.49 (0.80)	1.40 (0.62)
<b>Lactat la sfârșitul intervenției chirurgicale – Mediana (IQR)</b>	1.96 (1.78)	2.35 (2.55)
<b>Timp de ischemie caldă – Mediana (IQR)</b>	36.00 (35.00)	35.50 (23.00)
<b>Timp de ischemie rece – Mediana</b>	340.00 (190.00)	237.00 (180.00)

<b>(IQR)</b>		
<b>Durată intervenție chirurgicală – Mediana (IQR)</b>	440.00 (180.00)	430.00 (138.00)
<b>IR-AH – Medie ± D.S</b>	0.65 ± 0.02	0.68 ± 0.03
<b>Diureză – Mediana (IQR)</b>	1000 (775)	1580 (249)
<b>Necesar vasopresor Da – Nr (%)</b>	25 (100)	28 (100)
<b>Nu – Nr (%)</b>	0 (0.00)	0 (0.00)
<b>CI – Medie ± D.S</b>	4.04 ± 1.11	4.14 ± 1.16
<b>MER (nr. unități) – Medie ± D.S</b>	3.68 ± 3.95	3.89 ± 2.81
<b>PPC (pacienți) Da – Nr (%)</b>	6 (24.00)	7 (25.00)
<b>Nu – Nr (%)</b>	19 (76.00)	21 (75.00)

Tabel 3. Datele de laborator din primele 4 ore post-reperfuzie hepatică

<b>Variabila</b>	<b>Lot A</b>	<b>Lot B</b>
<b>Alb – Medie ± D.S</b>	2.43 ± 0.68	2.44 ± 0.55
<b>ALT – Mediana (IQR)</b>	426.00 (516.00)	207.00 (267.00)
<b>AST – Mediana (IQR)</b>	836.00 (1177.00)	268.00 (262.00)
<b>BT – Mediana (IQR)</b>	2.10 (1.50)	2.25 (1.75)
<b>BD – Mediana (IQR)</b>	1.10 (0.90)	1.13 (1.23)
<b>Colesterol – Medie ± D.S</b>	35.62 ± 15.51	35.81 ± 26.22
<b>FA – Mediana (IQR)</b>	59.00 (19.00)	45.00 (44.75)
<b>GGT – Mediana (IQR)</b>	24.00 (13.92)	19.00 (20.89)
<b>Fbg – Medie ± D.S</b>	91.36 ± 43.41	89.30 ± 48.11
<b>INR – Medie ± D.S</b>	4.72 ± 4.13	3.71 ± 2.78
<b>Creatinina – Medie ± D.S</b>	0.88 ± 0.23	0.75 ± 0.22
<b>Uree – Mediana (IQR)</b>	40.00 (16.00)	33.00 (15.75)
<b>NGAL – Medie ± D.S</b>	127.56 ± 44.57	47.25 ± 23.45
<b>KIM-1 – Mediana (IQR)</b>	0.48 (0.44)	0.34 (0.32)
<b>Cys C – Mediana (IQR)</b>	1656 (858)	785.40 (391.70)

Tabel 4. Parametrii de la 24 ore post-reperfuzie hepatică analizați, comparativ între cele două grupuri:

Variabila	Lot A	Lot B
<b>Alb – Medie ± D.S</b>	2.52 ± 0.50	2.74 ± 0.45
<b>ALT – Mediana (IQR)</b>	355.00 (394.00)	274.50 (115.50)
<b>AST – Mediana (IQR)</b>	651.00 (575.00)	305.00 (274.30)
<b>BT – Mediana (IQR)</b>	2.40 (1.60)	3.05 (4.85)
<b>Fbg – Medie ± D.S</b>	183.34 ± 58.89	176.05 ± 46.50
<b>INR – Medie ± D.S</b>	2.09 ± 0.64	2.09 ± 0.53
<b>Creatinina – Medie ± D.S</b>	1.50 ± 0.71	0.73 ± 0.18
<b>Uree – Mediana (IQR)</b>	72.00 (54.00)	42.50 (20.15)
<b>NGAL – Medie ± D.S</b>	107.70 ± 37.28	48.50 ± 20.40
<b>KIM-1 – Mediana (IQR)</b>	1.81 (2.47)	0.68 (0.57)
<b>Cys C – Mediana (IQR)</b>	1557.30 (1476.50)	910.80 (413.70)
<b>Bilanț Hidric/24 ore – Mediana (IQR)</b>	500.00 (1550.00)	625.00 (2215.00)
<b>Necesar Vasopresor Da - Nr (%)</b>	21 (84.00)	3 (10.71)
<b>Nu - Nr (%)</b>	4 (16.00)	25 (89.29)
<b>CI – Medie ± D.S</b>	4.64 ± 0.93	4.73 ± 0.75
<b>TA Medie – Medie ± D.S</b>	72.12 ± 5.27	86.10 ± 6.14

Din multitudinea de date perioperatorii analizate au fost identificați drept factori de risc pentru IRA precoce post-TH: valoarea AST din primele 4 ore post-reperfuzie hepatică, valoarea serică a NGAL la 4 ore post-reperfuzie hepatică, valoarea serică a Cys C la 4 ore post-reperfuzie hepatică, TA medie din prima zi postoperator și necesarul de vasopresor în prima zi postoperator.

Unul dintre obiectivele lucrării a fost acela de a determina o valoare cutt-off a parametrilor clinici și paraclinici urmăriți perioperator, care au fost decelați ca factori de risc la modelul regresiei logistice binomiale simple, folosind pentru aceasta o analiză ROC ("receiver operating characteristics"). Analiza ROC ne permite să calculăm AUC ("area under curve" - aria de sub

curbă), o valoare apropiată de 1 fiind considerată ideală, și să determinăm o valoare cut-off a parametrului care să optimizeze sensibilitatea (procentul de pacienți care au sindromul și care sunt clasificați corect de valoarea cut-off) și specificitatea (procentul de pacienți care nu au sindromul și sunt clasificați corect de valoarea cut-off). Pentru NGAL la 4 ore post-reperfuzie hepatică AUC a fost de 0.983, o valoare mare, fapt care ne indică o performanță optimă a algoritmului. O valoare cut-off a fost determinată cu ajutorul metodei Youden, aceasta fiind de 85.26 ng/mL, valoare care determină o sensibilitate de 96% și o specificitate de 93%. Pentru AST din primele 4 ore post-reperfuzie hepatică AUC a fost de 0.714, o valoare modestă. Valoarea cut-off optimă pentru această variabilă este de 790 U/L, rezultând o sensibilitate de 52.00% și o specificitate de 86.00%. În privința Cys C la 4 ore post-reperfuzie hepatică AUC a fost consistentă, de 0.895, dar mai mică decât în cazul NGAL. O valoare cut-off optimă este de 1365.68 ng/mL, cu o sensibilitate de 68.00% și o specificitate de 100%. Pentru TA medie din prima zi postoperator AUC a fost de 0.939, o valoare mare, dar mai mică decât cea pentru NGAL. O valoare cut-off optimă este de 84.00 mmHg, cu o sensibilitate de 100% și o specificitate de 75%.

**Concluzii** Postoperator precoce, în primele 48 de ore, 47,17% dintre pacienții transplantați hepatic au prezentat IRA. Pentru identificarea factorilor de risc ai IRA au fost analizați numeroși parametri perioperatori. Rol predictiv pentru IRA au valorile serice ale NGAL și ale Cys C de la 4 ore post reperfuzie-hepatică, valoarea serică a AST din primele 4 ore post-reperfuzie hepatică, hipotensiunea postoperatorie și necesarul de suport vasopresor precoce postoperator.

Cei doi biomarkeri renali, NGAL și Cys C, și-au dovedit utilitatea în predicția IRA cu mult timp înainte de creșterea creatininei serice, obținându-se astfel timp prețios (16 ore până la diagnosticul IRA) pentru a aplica măsurile preventive.

Valoarea urinară a KIM-1 a crescut semnificativ la 24 de ore la pacienții care au prezentat IRA post-TH, dar nu are rol predictiv pentru IRA, deoarece până la diagnosticul IRA nu au fost diferențe semnificative între cele două loturi. Pacienții cu hipotensiune postoperatorie, cei cu necesar de suport vasopresor și cei cu injurie hepatică de ischemie-reperfuzie au un risc crescut de a prezenta IRA precoce post-TH.

## **Studiul 2. Tratamentul injuriei renale acute post-transplant de ficat**

**Material și metode** În acest studiu am evaluat managementul terapeutic al IRA la cei 25 de pacienți transplantați hepatic în perioada mai 2016 - noiembrie 2017, în Institutul Clinic Fundeni, care au prezentat IRA post-TH (Lot A). Au fost monitorizate atent probele renale și diureza. S-au aplicat măsuri generale, de evitare a agravării IRA, și au fost înregistrați pacienții care au necesitat RRT.

**Rezultate** Precoce post-TH, în primele 48 de ore, au prezentat IRA conform criteriilor KDIGO (32), 25 de pacienți. Dintre aceștia, 18 pacienți au prezentat IRA stadiul 1 (72%), 3 pacienți IRA stadiul 2 (12%), iar 4 pacienți IRA stadiul 3 (16%).

Dintre cei 25 de pacienți cu IRA, 4 pacienți (16% din pacienții cu IRA și 7.55% din numărul total de pacienți) au necesitat procedură de epurare extrarenală (RRT). Toți cei 4 pacienți cu IRA stadiul 3 au efectuat RRT.

Din cauza tulburărilor hidroelectrolitice și acido-bazice ce asociază frecvent oligoanurie/anurie am optat pentru tipul continuu de RRT. Alegerea tipului continuu de RRT s-a datorat faptului că în timpul acestei proceduri corecția dezechilibrelor se face treptat și pentru că este mai bine tolerată de către pacienții instabili hemodinamic, spre deosebire de procedura de hemodializă intermitentă. Tipurile continue de RRT alese au fost: hemodiafiltrarea continuă veno-venoasă (CVVHDF), hemofiltrarea continuă veno-venoasă (CVVH) și hemodializa (CVVHD). Pentru a preveni colmatarea filtrului s-a folosit anticoagulare locală cu heparină sau cu citrat la pacienții cu coagulopatie severă. Mai jos, este redat grafic numărul total de ședințe de RRT la fiecare pacient care a necesitat procedură de epurare extrarenală (RRT).

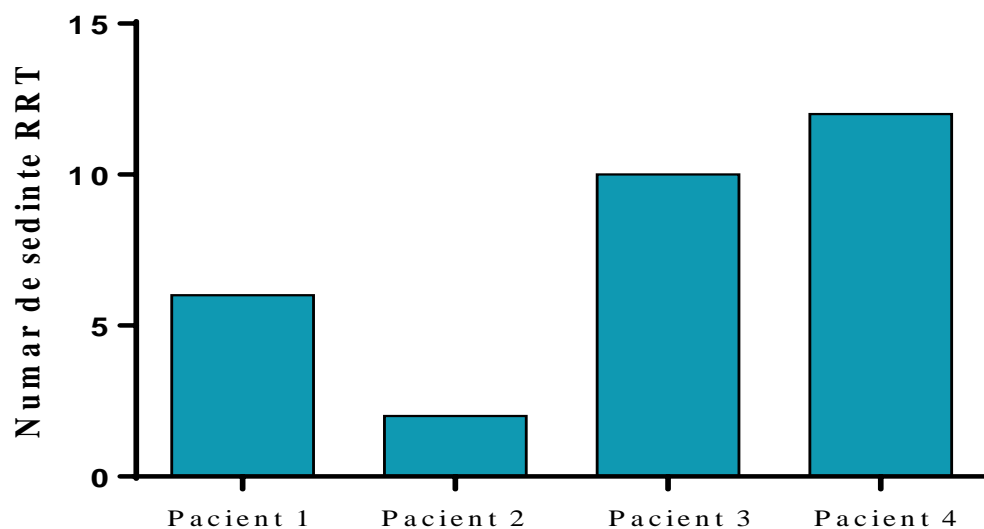


Figura 1. Necesarul de ședințe RRT

Pacienților cu IRA stadiul 1 și celor cu IRA stadiul 2 le-au fost aplicate măsuri generale de prevenție a agravării disfuncției renale, respectiv evitarea hipovolemiei, menținerea unei presiuni de perfuzie renală adecvate, evitarea nefrotoxicelor, precauție în alegerea tratamentului imunosupresor, tratarea promptă a complicațiilor. Cu ajutorul acestor măsuri au fost evitate agravarea funcției renale și nevoia de RRT.

Măsurile generale au fost aplicate și pacienților care au necesitat RRT.

**Concluzii** Managementul IRA precoce post-TH cuprinde măsuri generale, de prevenție a agravării funcției renale și procedura de epurare extrarenală (RRT). Menținerea unei presiuni optime de perfuzie renală, corectarea hipovolemiei, tratarea complicațiilor, în special a celor infecțioase, și eliminarea nefrotoxicelor au condus la evitarea agravării funcției renale.

Toți pacienții cu formă severă de IRA (7.55% din numărul total și 16% dintre cei cu IRA) au necesitat RRT.

### **Studiul 3. Factorii de prognostic și evoluția pacienților cu injurie renală acută precoce post-transplant hepatic**



**Introducere** IRA precoce post-transplant de ficat este o complicație severă, însoțită de multiple consecințe. Prognosticul pacienților cu IRA precoce post-TH este nefavorabil comparativ cu cel al pacienților fără IRA.

Aceștia au un risc crescut de a face boală renală cronică în evoluția lor post-TH și de a necesita RRT. De asemenea mortalitatea este mai mare la aceștia. Nevoia de RRT în cursul episodului de IRA crește și mai mult mortalitatea. Numărul zilelor de staționare în secția de Terapie Intensivă și numărul total al zilelor de spitalizare sunt mai mari la pacienții cu IRA comparativ cu cei fără. Prin urmare și costurile cu spitalizarea vor fi mai mari la aceștia.

Obiectivele studiului sunt:

- stabilirea prognosticului pacienților cu IRA precoce post-TH din lotul studiat,
- identificarea factorilor perioperatori cu rol prognostic,
- rolul noilor biomarkeri renali în prognostic.

**Material și metode** A fost urmărită evoluția celor 53 de pacienți transplantați hepatic timp de 1 an, notându-se apariția BRC, necesarul de RRT, mortalitatea la 3 luni și la 1 an, durata staționării în Clinica de Anestezie Terapie Intensivă și durata totală a spitalizării, precum și costurile spitalizării. Pacienții au primit tratament imunosupresor, conform protocolului local de imunosupresie. Au fost analizați multipli factori perioperatori, precum și noii biomarkeri (NGAL, Cys C și KIM-1), cu scopul de a identifica rolul lor prognostic. De asemenea, a fost analizată și influența imunosupresiei asupra riscului de BRC.

În funcție de apariția IRA precoce post-TH, în primele 48 de ore, pacienții au fost împărțiți în două loturi: pacienții cu IRA au fost incluși în lotul A, iar cei fără, în lotul B.

Diagnosticul și clasificarea IRA s-au realizat cu ajutorul criteriilor KDIGO de injurie renală acută (32). Boala renală cronică (BRC) a fost definită ca o scădere a RFG  $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, mai mult de 3 luni, conform criteriilor KDIGO de BRC (77).

**Rezultate** În acest studiu au fost analizate elementele de prognostic. Obiectivul principal a fost apariția BRC, definită conform criteriilor KDIGO, iar cele secundare au fost mortalitatea la 3 luni și la un an post-TH, necesarul de RRT și impactul IRA asupra costurilor și a duratei de spitalizare.

Pentru a analiza prognosticul/severitatea IRA s-a decis să se construiască un obiectiv principal care să cuantifice acest lucru. Acesta a fost evoluția la BRC a pacienților care au prezentat IRA precoce post-TH în primul an de urmărire post-transplant.

Pentru scopul propus, s-a tentat inițial un model de regresie logistică cu efecte mixte (random și fixe) deoarece multe variabile au fost măsurate repetat, dar acest lucru nu a fost posibil din motive tehnice (din cauza singularității matricei de covariante) și s-a decis să se folosească doar un model cu efecte fixe (clasic). Analiza a fost structurată în două părți, în prima parte modelul fiind simplu (o singură variabilă independentă în model), iar apoi, în funcție de rezultatele de la analiza univariată o analiză regresivă multivariată.

În primul an post-TH, 13 pacienți (52%) dintre cei cu IRA precoce post-TH și 4 pacienți dintre cei fără IRA (14.28%) au dezvoltat boală renală cronică (BRC). Au fost analizați mulți parametri perioperatori pentru a identifica factorii de risc pentru BRC la pacienții care au avut IRA precoce post-TH. Dintre cei trei biomarkeri renali cercetați, niciunul nu a avut valoare în predicția BRC, în primul an de urmărire post-TH.

În primul an post-TH, 3 pacienți (12%) dintre cei care au prezentat IRA precoce post-TH, au necesitat RRT. A fost analizat rolul predictiv pentru RRT al biomarkerilor renali și al celorlalți parametri perioperatori. Regresia logistică binomială univariată simplă a identificat doar valoarea serică a NGAL de la 4 ore post-TH cu rol predictiv. AUC pentru NGAL la 4 ore post-reperfuție hepatică a fost de 0.894, cu o valoare cut-off de 170.4 ng/mL, valoare care determină o sensibilitate de 100% și o specificitate de 86.4%.

Mai jos este analizată mortalitatea la 3 luni și la 1 an, comparativ între cele 2 loturi. Testul care s-a folosit în tabel este Fisher's exact test. Observăm că nu există o diferență semnificativ statistică în privința mortalității la 3 luni ( $p > 0.05$ ).

La un an post-TH mortalitatea a fost semnificativ mai mare ( $p < 0.05$ ) în lotul cu injurie renală precoce post-TH - Tabel 5. Mortalitatea la 1 an a fost de 6.72 ori mai mare la lotul A comparativ cu lotul B.

Tabel 5. Mortalitatea la 3 luni și la 1 an, comparativ între cele două loturi

Mortalitate (%)	Lot A	Lot B	Diferența [IC95%]	Valoare p
<b>3 Luni</b>	12.00	3.57	8.43 [-6.04 la 22.90]	0.3330

<b>1 An</b>	24.00	3.57	20.43 [2.33 la 38.52]	0.0430
-------------	-------	------	-----------------------	--------

În continuare s-a făcut o analiză de supraviețuire de tip Kaplan-Meier (limitată pe o perioadă de 1 an - 365 de zile) a pacienților cu IRA precoce post-TH.

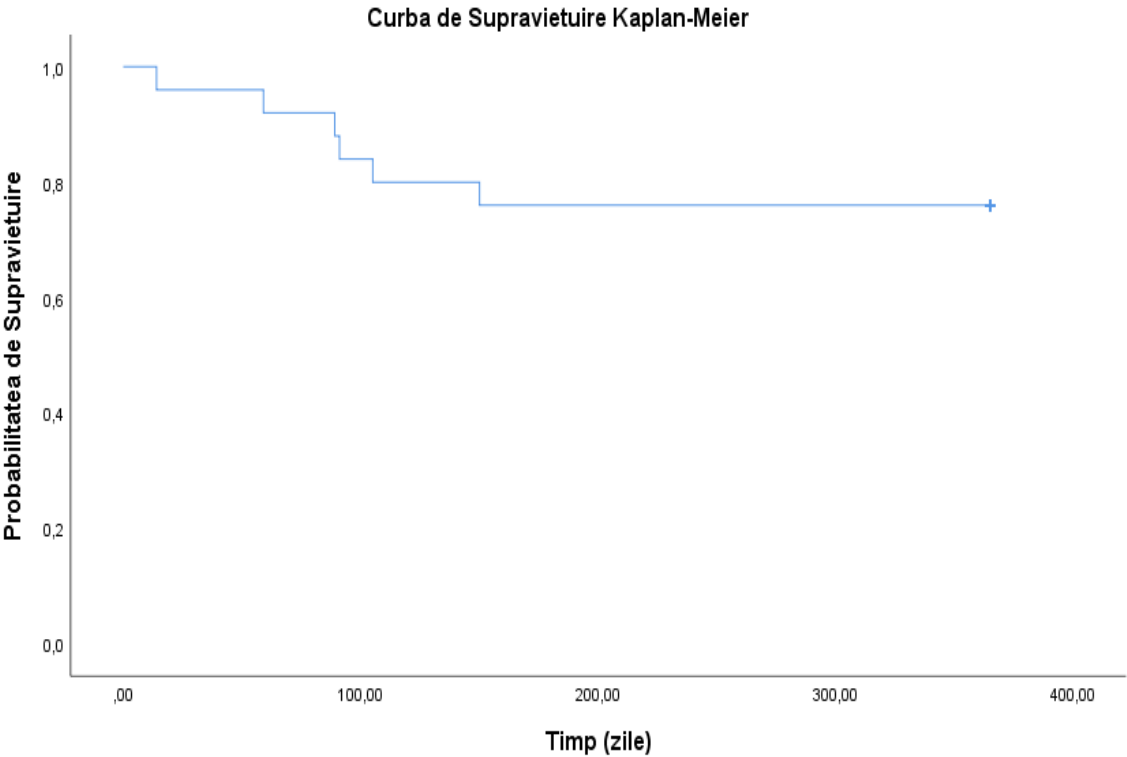


Figura 2. Analiza de supraviețuire de tip Kaplan-Meier (limitată pe o perioadă de 1 an - 365 de zile) a pacienților cu IRA precoce post-TH

Pacienții care au necesitat RRT precoce post-TH au avut o mortalitate de 50% în primul an. Cei cu IRA precoce post-TH, dar fără necesar de RRT, au avut o mortalitate de 19.04%.

În această parte a lucrării au fost analizate, comparativ între cele două loturi, numărul de zile de spitalizare în ATI, numărul total de zile de spitalizare și costul total al spitalizării pentru fiecare pacient.

Tabel 6. Numărul zilelor de spitalizare în secția de Anestezie Terapie Intensivă (ATI)

<b>Zile Spitalizare ATI</b>	<b>Lot A</b>	<b>Lot B</b>
<b>Medie ± D.S</b>	16.04 ± 17.60	5.85 ± 2.42
<b>Mediana (IQR)</b>	9.00 (7.00)	5.00 (3.00)
<b>Min la Max</b>	6.00 la 74.00	3.00 la 13.00
<b>Skewness</b>	2.24	1.09
<b>Shapiro-Wilk</b>	< 0.0001	0.0142

Tabel 7. Numărul zilelor de spitalizare în secția de Anestezie Terapie Intensivă (ATI), comparativ între cele două loturi

<b>Mediana Lot A</b>	<b>Mediana Lot B</b>	<b>Valoare p</b>	<b>Diferență Locație [IC95%]</b>
9.00	5.00	< 0.0001	4.00 [2.00 la 5.00]

Diferențele au fost cu semnificație statistică ( $p < 0.01$ ), vezi și boxploturile comparative:

### Comparatie Zile ATI

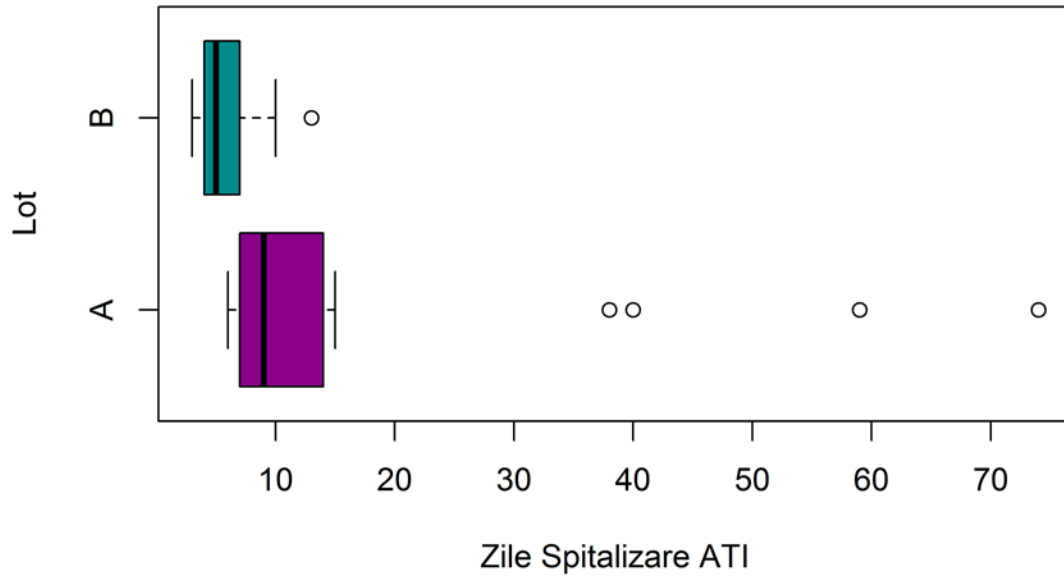


Figura 3. Numărul zilelor de spitalizare în secția de Anestezie Terapie Intensivă (ATI), comparativ între cele două loturi

Tabel 8. Numărul total al zilelor de spitalizare

Zile Spitalizare - Total	Lot A	Lot B
<b>Medie ± D.S</b>	35.24 ± 20.88	22.21 ± 7.30
<b>Mediana (IQR)</b>	25.00 (20.00)	21.00 (7.50)
<b>Min la Max</b>	15.00 la 90.00	4.00 la 41.00
<b>Skewness</b>	1.48	0.37
<b>Shapiro-Wilk</b>	< 0.0001	0.1844

Tabel 9. Numărul total al zilelor de spitalizare, comparativ între cele două loturi

Mediana Lot A	Mediana Lot B	Valoare p	Diferență Locație [IC95%]
25.00	21.00	0.0037	5.00 [2.00 la 13.00]

Diferența este cu semnificație statistică ( $p < 0.01$ ), vezi și boxploturile comparative:

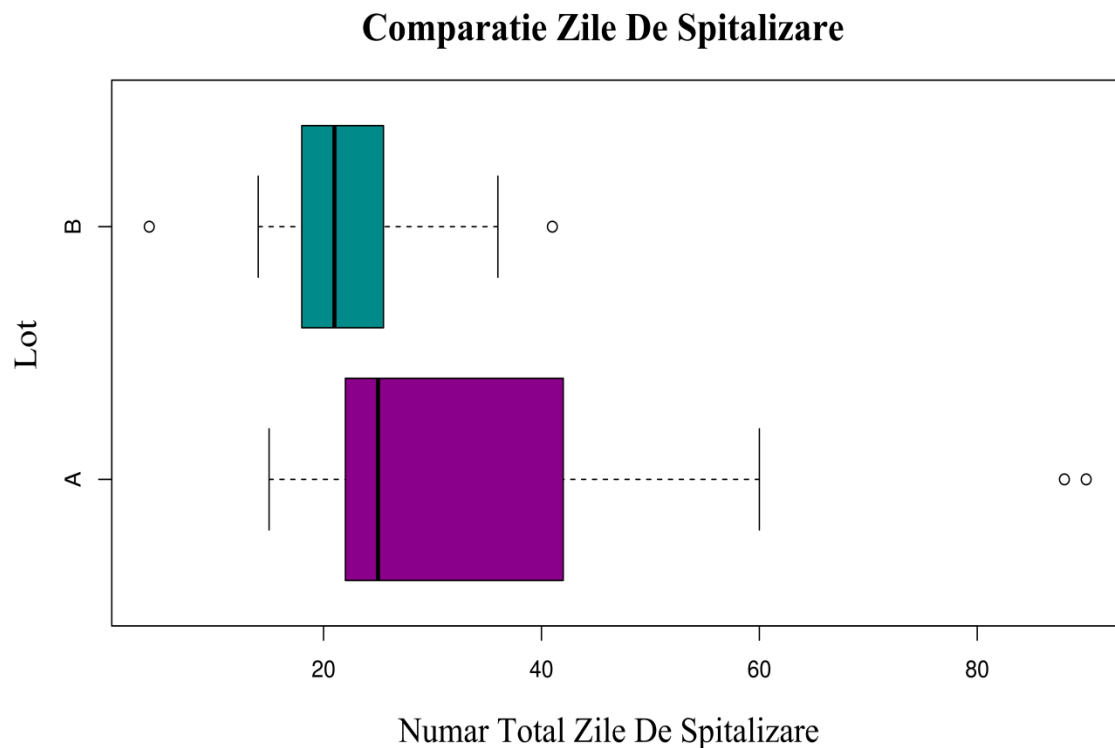


Figura 4. Numărul total al zilelor de spitalizare, comparativ între cele două loturi

Tabel 10. Costurile spitalizării (mii RON)

Costuri (mii RON)	Lot A	Lot B
Medie ± D.S	178.60 ± 107.29	98.65 ± 26.17
Mediana (IQR)	138.23 (69.00)	104.87 (39.00)

<b>Min la Max</b>	66.92 la 577.09	39.04 la 137.20
<b>Skewness</b>	2.33	-0.59
<b>Shapiro-Wilk</b>	< 0.0001	0.1444

Tabel 11. Costurile spitalizării (mii RON), comparativ între cele două loturi

<b>Mediana Lot A</b>	<b>Mediana Lot B</b>	<b>Valoare p</b>	<b>Diferență Locație [IC95%]</b>
138.23	104.87	< 0.0001	53.08 [27.83 la 79.61]

Diferențele au fost cu semnificație statistică ( $p < 0.01$ ), a se vedea și boxploturile comparative:

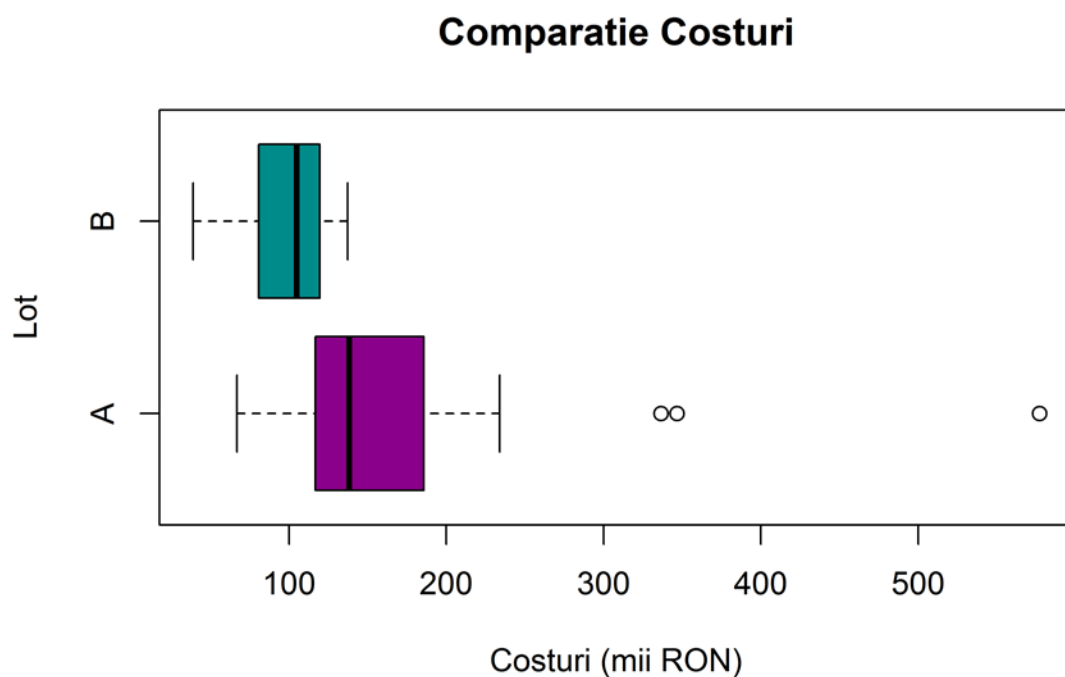


Figura 5. Costurile spitalizării, comparativ între cele două loturi

**Concluzii** La analiza lotului nostru, injuria renală acută post-transplant hepatic a fost o complicație frecventă, care a influențat foarte mult evoluția pacienților. Riscul de BRC a fost corelat cu gravitatea episodului de IRA, fiind de 100% la cei cu stadiul 3 de IRA. Niciun alt parametru perioperator analizat nu a prezis evoluția la BRC a pacienților cu IRA precoce post-TH.

Valoarea serică a NGAL de la 4 ore post-reperfuzie hepatică a prezis nevoia de RRT la pacienții cu IRA precoce post-TH care au dezvoltat BRC în primul an de urmărire. Mortalitatea la 1 an a fost semnificativ mai mare la pacienții care au dezvoltat IRA precoce post-TH, (24%), comparativ cu cei fără IRA (3.57%).

De asemenea, costurile spitalizării, durata spitalizării și cea a staționării în secția de Terapie Intensivă au fost semnificativ mai mari la cei care au făcut IRA post-TH.

### **Concluzii și contribuții personale**

Prin coroborarea informațiilor rezultate la analiza lotului de 53 de pacienți transplantați hepatic în cadrul Institutului Clinic Fundeni se formulează următoarele concluzii:

1. Injuria renală acută (IRA) precoce, definită ca IRA apărută în primele 48 de ore post-transplant hepatic, este o complicație frecventă (47.17%).
2. Acesta este primul studiu din România care a cercetat utilitatea noilor biomarkeri renali în predicția injuriei renale acute post-transplant hepatic.
3. Factorii predictivi pentru injuria renală acută identificați la analiza lotului nostru sunt: valorile serice ale NGAL și ale Cys C de la 4 ore post-reperfuzie hepatică, valoarea serică a AST din primele 4 ore post-reperfuzie hepatică, hipotensiunea postoperatorie și necesarul de suport vasopresor în postoperator. Rezultatul analizei de regresie logistică multivariată a identificat doar valoarea serică a NGAL de la 4 ore post-reperfuzie hepatică ca factor de risc independent pentru IRA.
4. O creștere cu 1 ng/mL a valorii serice a NGAL de la 4 ore post-reperfuzie hepatică este asociată cu o creștere de 14% a riscului de IRA, efectul fiind cu semnificație statistică ( $p < 0.01$ ).



5. La analiza ROC, AUC pentru NGAL de la 4 ore post-reperfuzie hepatică a fost de 0.983, o valoare mare care ne indică o performanță bună a algoritmului. Valoarea cut-off de 85.26 ng/mL are o sensibilitate de 96% și o specificitate de 93%.
6. Creșterea cu 1 ng/mL a valorii serice a Cys C de la 4 ore post-reperfuzie hepatică este asociată cu o creștere de 0.4% a riscului de IRA, efectul fiind cu semnificație statistică ( $p < 0.01$ ).
7. La analiza ROC, AUC pentru Cys C de la 4 ore post-reperfuzie hepatică a fost de 0.895, o valoare consistentă. Valoarea cut-off de 1365.68 ng/mL are o sensibilitate de 68% și o specificitate de 100%. Combinarea valorilor serice ale NGAL și ale Cys C, peste valoarea lor cut-off, are teoretic o sensibilitate de 96% și o specificitate de 100%.
8. În studiul nostru valoarea urinară a KIM-1 nu a avut rol predictiv pentru IRA.
9. O tensiune arterială medie cu 1 mmHg mai mare în perioada postoperatorie scade cu 27% riscul de IRA, efectul fiind cu semnificație statistică ( $p < 0.0001$ ). Necesarul de suport vasopresor în perioada postoperatorie, pentru menținerea unei TAM adecvate, a crescut riscul de IRA, efectul fiind cu semnificație statistică.
10. Valoarea serică a AST din primele 4 ore post-reperfuzie hepatică are rol predictiv pentru IRA. Creșterea cu 1 U/L a valorii AST este asociată cu o creștere de 0.2% a riscului de IRA, efectul fiind cu semnificație statistică ( $p = 0.0144$ ).
11. Patru (16%) pacienți cu IRA precoce post-TH au necesitat RRT. Ceilalți pacienți (84%) au avut forme mai ușoare de IRA. La aceștia, aplicarea măsurilor de prevenție a agravării IRA a împiedicat evoluția episodului de IRA la un stadiu sever.
12. Incidența BRC în primul an de urmărire a fost de 52% la lotul de pacienți cu IRA precoce post-TH, semnificativ mai mare comparativ cu cea de la lotul fără IRA (14.29%).
13. La pacienții cu IRA precoce post-TH, dintre multiplii parametri analizați, inclusiv cei trei biomarkeri renali cercetați, doar severitatea IRA s-a asociat cu riscul de BRC. Toți pacienții cu IRA stadiul 3 au avut evoluție la BRC.
14. Trei (12%) pacienți cu IRA precoce post-TH și care au evoluat la BRC în primul an de urmărire au avut nevoie de RRT. Valoarea serică a NGAL de la 4 ore post-reperfuzie hepatică a avut valoare predictivă asupra necesității de RRT la pacienții cu IRA precoce post-TH care au evoluat la BRC. AUC pentru NGAL la 4 ore post-reperfuzie hepatică a fost de 0.894, cu o valoare cut-off de 170.4 ng/mL, valoare care determină o sensibilitate

de 100% și o specificitate de 86.4%. O creștere cu o unitate a valorii serice a NGAL (ng/mL) a crescut riscul de a avea nevoie de RRT în primul an post TH cu 3.4%.

15. Mortalitatea la 3 luni și cea de la un an au fost mult mai mari la lotul A comparativ cu lotul B. La 3 luni mortalitatea la lotul A a fost de 12% iar la lotul B de 3.57%, iar la un an a fost de 24%, respectiv de 3.57%. Mortalitatea la 3 luni a fost de 3.36 ori mai mare la pacienții cu IRA post TH comparativ cu cea a pacienților fără IRA, iar la un an de 6.72 ori mai mare.
16. Mortalitatea la pacienții cu IRA precoce post-TH care au necesitat RRT a fost de 50%.
17. Cei cu IRA precoce post-TH, dar fără necesar de RRT au avut o mortalitate de 19.04%. Mortalitatea a fost de 2.6 ori mai mare la pacienții care au necesitat RRT precoce post-TH.
18. Durata staționării în ATI a fost semnificativ mai mare la pacienții cu IRA comparativ cu cea a pacienților fără IRA. Mediana a fost de 9 zile la cei cu IRA, respectiv de 5 zile la cei fără IRA, diferența fiind cu semnificație statistică ( $p < 0.0001$ ).
19. Numărul total al zilelor de spitalizare a fost semnificativ mai mare la pacienții cu IRA comparativ cu cel al pacienților fără IRA. Mediana a fost de 25 zile la cei cu IRA, respectiv de 21 zile la cei fără IRA, diferența fiind cu semnificație statistică ( $p = 0.0037$ ).
20. Costurile spitalizării (măsurate în mii RON) au fost semnificativ mai mari la pacienții cu IRA comparativ cu cele ale pacienților fără IRA. Mediana a fost de 138.23 la cei cu IRA și de 104.87 la cei fără IRA, diferența fiind cu semnificație statistică ( $p < 0.0001$ ).

Având în vedere cele descrise, considerăm că au fost atinse obiectivele de cercetare științifică enunțate.

Contribuțiile personale sunt reprezentate de:

- Adresarea unei patologii (injuria renală acută) cu o incidență crescută la pacienții transplantați hepatic și cu impact mare asupra evoluției acestora.
- Analiza factorilor perioperatori ce pot influența apariția injuriei renale acute precoce post-transplant hepatic cât și rolul lor prognostic.
- Propunerea și identificarea utilității unor noi biomarkeri renali ce ar putea schimba modalitatea de diagnostic și managementul în rândul pacienților cu această

patologie, aspect foarte important în condițiile în care diagnosticul IRA este bazat în continuare pe valoarea creatininei, un marker cu multiple inconveniente.

- Identificarea de noi biomarkeri ce ar putea fi utili în prevenția injuriei renale acute la pacienții transplantați hepatic, prin stabilirea pacienților care prezintă un risc crescut de a face IRA.
- Este primul studiu din România care analizează rolul noilor biomarkeri renali în predicția IRA la pacienții transplantați hepatic.
- Stabilirea impactului avut de apariția IRA precoce post-TH asupra evoluției pacienților transplantați hepatic.

Direcții viitoare de cercetare pot fi:

- Testarea biomarkerilor renali propuși în grupuri populaționale mai mari care să permită validarea acestora pentru utilizarea în practica clinică.
- Introducerea dozării de rutină a NGAL și a Cys C la 4 ore post-reperfuție hepatică, la toți pacienții transplantați hepatic, pentru a identifica pacienții cu risc crescut de a face IRA și pentru a institui prompt măsurile de prevenție.
- Extinderea dozării acestor biomarkeri și la pacienții transplantați hepatic care au disfuncție renală preexistentă.
- Studii controlate histologic prin compararea rezultatelor biomarkerilor renali cu rezultatele puncției biopsie renale.
- Includerea biomarkerilor renali, NGAL și Cys C, în scoruri de prognostic.

### **Bibliografie selectivă**

1. Anthony P, Ishak K, Nayak N, Poulsen H, Scheuer P, Sobin L. The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature, and classification. Bull World Health Organ. 1977;55(4):521.
2. Anthony P, Ishak K, Nayak N, Poulsen H, Scheuer P, Sobin L. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. J Clin Pathol. 1978;31(5):395–414.

3. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380(9859):2197–223.
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, et al: Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128.
5. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med*. 2014;12(1):145.
6. Hällén J, Norden J. Liver cirrhosis unsuspected during life: a series of 79 cases. *J Chronic Dis*. 1964;17(10):951–8.
7. Dancygier H. *Clinical hepatology: Principles and practice of hepatobiliary diseases*. Vol. 2. Springer Science & Business Media; 2009.
8. Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Zatonski WA, Negri E, La Vecchia C. Worldwide mortality from cirrhosis: an update to 2002. *J Hepatol*. 2007;46(5):827–39.
9. Wanless IR, Nakashima E, Sherman M. Regression of human cirrhosis: morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(11):1599–607.
10. Ferrell L. Liver pathology: cirrhosis, hepatitis, and primary liver tumors. Update and diagnostic problems. *Mod Pathol*. 2000;13(6):679.
11. Elsharkawy A, Oakley F, Mann D. The role and regulation of hepatic stellate cell apoptosis in reversal of liver fibrosis. *Apoptosis*. 2005;10(5):927–39.
12. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217–31.
13. 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. *J Hepatol*. 2015;63(5):1272–84.
14. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014;60(6):1310–24.
15. Arvaniti V, D’Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1246–56.

16. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8(5):1151–7.
17. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006;43(S1):S121–31.
18. Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2016;64(4):1249–64.
19. Lee HT, Park SW, Kim M, D’Agati V. Acute kidney injury after hepatic ischemia and reperfusion injury in mice. *Lab Invest*. 2009;89(2):196–208.
20. Wong F. Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(7):382.
21. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464–70.
22. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48(6):2064–77.
23. Piano S, Rosi S, Maresio G, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol*. 2013;59(3):482–9.
24. Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2011;140(2):488–96.
25. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23(1):164–76.
26. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007;56(9):1310–8.
27. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(2):269–78.
28. Caregaro L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med*. 1994;154(2):201–5.
29. Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem*. 1986;23(1):1–25.

30. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204.
31. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
32. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1–138.
33. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut*. 2015;64(4):531–7.
34. Fagundes C, Pépin M-N, Guevara M, Barreto R, Casals G, Solà E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;57(2):267–73.
35. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2008;371(9615):838–51.
36. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406–60.
37. Adam R, Karam V, Delvart V, O’Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol*. 2012;57(3):675–88.
38. Popescu I, Matei E. Transplantul hepatic. *Tratat Chir*. 2011;9:787–822.
39. Droc G, Tomescu D. Protocoale de anestezie în transplantul hepatic. 2016;
40. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. 2003;349(10):931–40.
41. Herlenius G, Fistouris J, Olausson M, Felldin M, Bäckman L, Friman S. Early renal function post-liver transplantation is predictive of progressive chronic kidney disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(3):344–9.
42. Bahirwani R, Reddy KR. Outcomes after liver transplantation: chronic kidney disease. *Liver Transpl*. 2009;15(S2):S70–4.
43. Barri YM, Sanchez EQ, Jennings LW, Melton LB, Hays S, Levy MF, et al. Acute kidney injury following liver transplantation: definition and outcome. *Liver Transpl*. 2009;15(5):475–83.

44. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem.* 1993;268(14):10425–32.
45. Xu S, Carlson M, Engström A, Garcia R, Peterson C, Venge P. Purification and characterization of a human neutrophil lipocalin (HNL) from the secondary granules of human neutrophils. *Scand J Clin Lab Invest.* 1994;54(5):365–76.
46. Xu S, Pauksen K, Venge P. Serum measurements of human neutrophil lipocalin (HNL) discriminate between acute bacterial and viral infections. *Scand J Clin Lab Invest.* 1995;55(2):125–31.
47. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics.* 1997;45(1):17–23.
48. Xu S, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochim Biophys Acta BBA-Protein Struct Mol Enzymol.* 2000;1482(1–2):298–307.
49. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(10):2534–43.
50. Yang J, Goetz D, Li J-Y, Wang W, Mori K, Setlik D, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell.* 2002;10(5):1045–56.
51. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest.* 2005;115(3):610–21.
52. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell.* 2002;10(5):1033–43.
53. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *The Lancet.* 2005;365(9466):1231–8.
54. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman RH, Ma Q, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(12):2089.
55. Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(1):79–82.

56. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Corradi V, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med.* 2010;36(3):444–51.
57. Tudoroiu<sup>1</sup> MI, Constantin<sup>1</sup> G, Pâslaru L, Iacob S, Gheorghe C, Popescu<sup>1</sup> I, et al. The Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Predicts Early Acute Kidney Injury after Liver Transplantation. *Surg Gastroenterol.* 2019;24(6):309–14.
58. Portal AJ, McPhail MJ, Bruce M, Coltart I, Slack A, Sherwood R, et al. Neutrophil gelatinase—associated lipocalin predicts acute kidney injury in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2010;16(11):1257–66.
59. Kaseda R, Iino N, Hosojima M, Takeda T, Hosaka K, Kobayashi A, et al. Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;357(4):1130–4.
60. Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Van Biesen W. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(2):254–73.
61. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004;65(4):1416–21.
62. Biancofiore G, Pucci L, Cerutti E, Penno G, Pardini E, Esposito M, et al. Cystatin C as a marker of renal function immediately after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12(2):285–91.
63. Soto K, Coelho S, Rodrigues B, Martins H, Frade F, Lopes S, et al. Cystatin C as a marker of acute kidney injury in the emergency department. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(10):1745–54.
64. Hassinger AB, Backer CL, Lane JC, Haymond S, Wang D, Wald EL. Predictive power of serum cystatin C to detect acute kidney injury and pediatric-modified RIFLE class in children undergoing cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(4):435–40.
65. Tudoroiu M-I, Constantin G, Pâslaru L, Iacob S, Gheorghe C, Popescu I, et al. The combination of serum cystatin c, urinary kidney injury molecule-1 and MELD plus score predicts early acute kidney injury after liver transplantation. *Surg Gastroenterol Oncol.* 2018;23:121–6.
66. Bagshaw SM, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16(6):533–9.
67. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem.* 1998;273(7):4135–42.



68. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002;62(1):237–44.
69. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, Stevens JL, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol-Ren Physiol.* 2004;286(3):F552–63.
70. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008;48:463–93.
71. Lim AI, Tang SC, Lai KN, Leung JC. Kidney injury molecule-1: More than just an injury marker of tubular epithelial cells? *J Cell Physiol.* 2013;228(5):917–24.
72. Sirota JC, Walcher A, Faubel S, Jani A, McFann K, Devarajan P, et al. Urine IL-18, NGAL, IL-8 and serum IL-8 are biomarkers of acute kidney injury following liver transplantation. *BMC Nephrol.* 2013;14(1):17.
73. Li Y, Zhu M, Xia Q, Wang S, Qian J, Lu R, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and L-type fatty acid binding protein as diagnostic markers of early acute kidney injury after liver transplantation. *Biomarkers.* 2012;17(4):336–42.
74. Levitsky J, Baker TB, Jie C, Ahya S, Levin M, Friedewald J, et al. Plasma protein biomarkers enhance the clinical prediction of kidney injury recovery in patients undergoing liver transplantation. *Hepatology.* 2014;60(6):2017–26.
75. Angeli P, Bezinover D, Biancofiore GL, Bienholz A, Findlay J, Paugam Burtz C, et al. Acute kidney injury in liver transplant candidates: a position paper on behalf of the LIVER INTENSIVE CARE GROUP of EUROPE. 2017;
76. Wu V-C, Ko W-J, Chang H-W, Chen Y-S, Chen Y-W, Chen Y-M, et al. Early renal replacement therapy in patients with postoperative acute liver failure associated with acute renal failure: effect on postoperative outcomes. *J Am Coll Surg.* 2007;205(2):266–76.
77. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1–150.

## Lista cu lucrările științifice publicate

### Articole publicate în reviste de specialitate

**1. Marian Irinel Tudoroiu**, Georgiana Constantin, Liliana Pâslaru, Speranța Iacob, Cristian Gheorghe, Irinel Popescu, Dana Tomescu, Liliana Simona Gheorghe. The Combination of Serum Cystatin C, Urinary Kidney Injury Molecule-1 and MELD plus Score Predicts Early Acute Kidney Injury after Liver Transplantation. Surgery, Gastroenterology and Oncology. 2018;23(2):121-126. Article DOI: 10.21614/sgo-23-2-121.  
<https://www.sgo-iasgo.com/article/the-combination-of-serum-cystatin-c,-urinary-kidney-injury-molecule-1-and-meld-plus-score-predicts-early-acute-kidney-injury-after-liver-transplantation>

**2. Marian Irinel Tudoroiu**, Georgiana Constantin, Liliana Pâslaru, Speranța Iacob, Cristian Gheorghe, Irinel Popescu, Dana Tomescu, Liliana Simona Gheorghe. The Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Predicts Early Acute Kidney Injury after Liver Transplantation. Surgery, Gastroenterology and Oncology. 2019;24(6):309-314. Article DOI: 10.21614/sgo-24-6-309.  
<https://www.sgo-iasgo.com/article/the-serum-neutrophil-gelatinase-associated-lipocalin-predicts-early-acute-kidney-injury-after-liver-transplantation>

### Prezentări orale la manifestări științifice organizate de asociații profesionale naționale

**1. Marian-Irinel Tudoroiu**, Mădălina Berbecel, Gabriela Droc. Incidente în anestezia extra bloc operator. Al 42-lea Congres al Societății Române de Anestezie și Terapie Intensivă, 11-15 Mai 2016, Sinaia, România.

**2. Marian-Irinel Tudoroiu**, Georgiana Constantin, Liliana Pâslaru, Speranța Iacob, Dana Tomescu, Cristian Gheorghe, Liliana Simona Gheorghe. Early acute renal failure after liver transplantation - risk factors, the role of new biomarkers. Al 45-lea Congres al Societății Române de Anestezie și Terapie Intensivă, 8-12 Mai 2019, Sinaia, România.

**3. Marian-Irinel Tudoroiu**, Georgiana Constantin, Liliana Pâslaru, Speranța Iacob, Dana Tomescu, Cristian Gheorghe, Liliana Simona Gheorghe. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is a predictor of early acute kidney injury after liver transplantation. Al 44-lea Congres al Societății Române de Anestezie și Terapie Intensivă, 9-13 Mai 2018, Sinaia, România.

**4. Andreea Tănase, Mihai Popescu, Ecaterina Scărlătescu, Andrada Tudor, Marian Tudoroiu, Dana Tomescu.** Epurarea extracorporeală în insuficiența hepatică acută prin intoxicație cu paracetamol: o serie de cazuri. Zilele Institutului Clinic Fundeni, 3-6 Octombrie 2018, București, România.

**5. Marian Tudoroiu, Liana Gheorghe, Dragoș Dumitrescu, Mihai Popescu, Ecaterina Scărlătescu, Mara Ștefan, Mădălina Băluță, Mihaela Oliță, Carmen Orban, Dana Tomescu.** Evaluarea funcției renale cu ajutorul noilor biomarkeri la pacienții transplantați hepatic. Zilele Institutului Clinic Fundeni, 8-10 Iulie 2019, București, România.

### **Postere la manifestări științifice organizate de asociații profesionale naționale**

**1. Tudoroiu Marian-Irinel, Constantin Georgiana, Pâslaru Liliana, Gheorghe Cristian, Gheorghe Liliana Simona.** The role of cystatin c in the diagnosis and prognosis of early acute kidney injury after liver transplantation. J Gastrointest Liver Dis, June 2017, Vol 26, Suppl.3: 119, Al-XXXVII-lea Congres de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, 22-24 Iunie 2017, București, România.

**2. Marian-Irinel Tudoroiu, Georgiana Constantin, Liliana Pâslaru, Speranța Iacob, Dana Tomescu, Cristian Gheorghe, Irinel Popescu, Liliana Simona Gheorghe.** Role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in the diagnosis of early acute renal failure following liver transplantation. J Gastrointest Liver Dis, May 2018, Vol 27, Suppl.2: 92-93, Al-XXXVIII-lea Congres de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, 24-26 Mai 2018, Craiova, România.