

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

DISFUNCTIA RENALĂ ÎN BOALA CRONICĂ HEPATICĂ

REZUMAT

Conducător de doctorat:
Prof. univ. dr. EUGEN MOȚA

Student - doctorand:
VLAD FLORIN IOVĂNESCU

2016

CUPRINS

STADIUL CUNOAȘTERII

I. FIZIOPATOLOGIA PRINCIPALELOR MODIFICĂRI ALE FUNCȚIEI RENALE ÎN BOLILE HEPATICE

I.1. Alterarea eliminărilor renale de sodiu	3
I.2. Retenția renală de apă din ciroza hepatică	3
I.3. Perturbările mecanismului renal de acidifiere a urinei	3
I.4. Injuria renală acută	3
I.5. Glomerulonefritele din hepatitele virale și din cirozele hepatice	3

II. AFECTAREA RENALĂ ÎN BOALA CRONICĂ HEPATICĂ - CIRCUMSTANȚE ETIOLOGICE

II.1. Anomaliile renale în hepatita cronică virală B	4
II.2. Afectarea renală din infecția ocultă și manifestă cu virusul hepatitic C	4
II.3. Particularitățile afectării renale din cirozele hepatice	4
II.4. Specificul afectării renale în formele particulare ale cirozei hepatice	4

III. DISFUNCȚIA RENALĂ LA PACIENȚII CU BOALĂ CRONICĂ HEPATICĂ

III.1. Injuria renală acută la pacienții cu boală cronică hepatică	5
III.2. Boala cronică de rinichi în boala cronică hepatică	5

CONTRIBUȚII PERSONALE

IV. STUDIUL DISFUNCȚIEI RENALE DIN CIROZA HEPATICĂ

IV.1. Importanța, obiectivele și scopul cercetării	6
IV.2. Material și metode	7
IV.3. Analiza statistică a datelor	7
IV.4. Analiza cazisticii în funcție de o serie de caracteristici elementare	7
IV.5. Afectarea și disfuncția renală din ciroza hepatică	7

V. STUDIUL AFECTĂRII ȘI AL DISFUNCȚIEI RENALE DIN HEPATITELE CRONICE

V.1. Importanța, scopul și obiectivele cercetării	9
V.2. Material și metode	9
V.3. Studiul afectării renale din hepatitele cronice virale	9
V.4. Disfuncția renală în hepatitele cronice virale	11
V.5. Studiul manifestărilor renale din hepatitele cronice alcoolice	12

CONCLUZII

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

INTRODUCERE

Afectarea renală, posibilă într-o diversitate de afecțiuni, ocupă un loc aparte dintr-un motiv extrem de important reprezentat de faptul că în multe circumstanțe aceasta se însoțește și de apariția unei disfuncții renale. Odată instalată, indiferent de forma sub care evoluează, disfuncția renală este responsabilă de importante implicații terapeutice și prognostice ce fac ca starea patologică inițială să-și schimbe, în unele cazuri, chiar radical, aspectul clinico-evolutiv. Din această categorie de afecțiuni, în a căror evoluție poate surveni și o afectare renală, boala cronică hepatică, reprezentată în principal de hepatita cronică și ciroza hepatică, ocupă un loc cu totul aparte justificat de numeroasele aspecte ale afectării renale survenite în circumstanțele patologice evocate. Mai mult decât atât, numeroase studii scot în evidență faptul că afectarea renală atât din hepatitele cronice cât și din cirozele hepatice se însoțește, în unele cazuri, de apariția unei disfuncții renale, fie acute, fie cronice. Pornind de la aceste premise teoretice prezenta cercetare a avut ca obiectiv esențial precizarea tipului și a particularităților afectării renale survenite în evoluția bolii cronice hepatice, inclusiv a disfuncției renale consecința nemijlocită a acestei afectări.

Cuvinte cheie: boală cronică hepatică, afectare renală, sindrom nefritic, sindrom nefrotic, glomerulonefrită, injurie renală acută, necroză tubulară acută, sindrom hepatorenal, boală cronică de rinichi.

STADIUL CUNOAȘTERII

I. FIZIOPATOLOGIA PRINCIPALELOR MODIFICĂRI ALE FUNCȚIEI RENALE ÎN BOLILE HEPATICE

În spectrul patologiei hepatice există o serie de afecțiuni, care se însoțesc, într-un procent important de cazuri, de diferite tipuri de modificări ale funcției renale. O mențiune specială trebuie făcută pentru hepatita cronică și ciroza hepatică, entități patologice în care survin diverse tipuri de afectări și perturbări funcționale renale.

I.1. Alterarea eliminărilor renale de sodiu

Tulburarea fiziopatologică ce interesează eliminarea renală de sodiu este apanajul în special al cirozelor hepatice, îndeosebi a celor însoțite de insuficiență hepatică severă așa cum se întâmplă mai ales în cirozele atrofice. În aceste condiții patologice crește capacitatea de reținere a clorurii de sodiu, situație în care pacienții elimină o urină care practic este lipsită de sodiu⁽¹⁾. Retenția acestuia este urmată de creșterea volumului lichidului extracelular, acumularea lichidiană excesivă la pacienții cirofici fiind consecința retenției de sodiu și nu a anomaliilor ce interesează excreția apei.

I.2. Retenția renală de apă din ciroza hepatică

La pacientul cirotic retenția renală de apă este urmată de scăderea, de regulă evidentă, a diurezei, mecanismele responsabile de scăderea acesteia nefiind încă precizate. În prezent sunt luați în discuție mai mulți factori responsabili de această perturbare fiziopatologică. Aceștia sunt implicați în retenția de apă specifică îndeosebi cirozei hepatice decompensate, mai ales portal^(1,2,3).

I.3. Perturbările mecanismului renal de acidifiere a urinei

În cirozele hepatice, mai ales în cele cu mecanism autoimun și criptogenetic, dar și în unele hepatite cronice active, s-au constatat deficiențe în procesul de acidifiere al urinei sub forma acidozei tubulare distale⁽⁴⁾. Aceasta, la rândul ei poate fi incompletă sau completă.

I.4. Injuria renală acută

Îndeosebi cursul cirozelor hepatice poate apare o disfuncție renală de tip acut, definită ca injurie renală acută (IRA). Aceasta include injuria renală acută de cauză prerenală, necroza tubulară acută și SHR tip 1, cu mențiunea că IRA de cauză prerenală survine în contextul disfuncției circulatorii din cadrul cirozei hepatice.

I.5. Glomerulonefritele din hepatitele virale și din cirozele hepatice

Datele relevante referitoare la acest tip de afectare pot fi sintetizate astfel:

- hepatitele cronice cu virus B se pot însoți de o afectare glomerulară mediată prin complexe imune, cele mai reprezentative fiind glomerulonefrita membranoasă și glomerulonefrita membrano-proliferativă. Clinic, acestea se pot însoți de proteinurie, sindrom nefrotic sau chiar de instalarea bolii cronice de rinichi⁽⁸⁾;

- hepatitele cronice cu virus C pot evolua cu o afectare glomerulară, mecanismele de producere fiind imune, expresia clinică incluzând manifestări de tip sindrom nefritic sau nefrotic, boală cronică de rinichi sau glomerulonefrită rapid progresivă. Glomerulonefritele îmbracă diverse aspecte, cele mai reprezentative fiind glomerulonefrita membrano-proliferativă, glomerulonefrita membranoasă, glomerulonefrita fibrilară și amiloidoza⁽⁹⁾;
- în cirozele hepatice glomerulonefritele pot fi consecința unor mecanisme imune, dar și neimune, în prima circumstanță fiind incriminate complexe imune ce conțin în majoritate anticorpi din clasa IgA.

II. AFECTAREA RENALĂ ÎN BOALA CRONICĂ HEPATICĂ - CIRCUMSTANȚE ETIOLOGICE

II.1. Anomaliile renale în hepatita cronică virală B

Există un spectru larg de manifestări extrahepatice care pot surveni în evoluția infecției cu virus B, un loc aparte ocupându-l afectarea renală. Expresie a acestora cele mai frecvente sunt glomerulonefritele, mai elocvente fiind glomerulonefrita membranoasă, glomerulonefrita membranoproliferativă, glomerulonefrita mezangio-proliferativă, glomeruloscleroza segmentară și focală, nefropatia cu IgA, dar și crioglobulinemia, sau poliarterita nodoasă^(10,11,12). Dintre aceste entități, glomerulonefrita membranoasă și cea membranoproliferativă reprezintă afecțiunile renale cu cea mai mare incidență ce survin în contextul patologic descris.⁽¹²⁾

II.2. Afectarea renală din infecția ocultă și manifestă cu virusul hepatitic C

Din spectrul afecțiunilor renale ce pot complica infecția cronică virală C, glomerulonefrita membranoproliferativă (cu sau fără crioglobulinemie) este cel mai frecvent întâlnită⁽³⁶⁾, dar și alte entități precum glomerulonefrita membranoasă, glomeruloscleroza segmentară și focală, nefropatia cu IgA sau nefrita interstițială pot fi prezente.

II.3. Particularitățile afectării renale din cirozele hepatice

Afectarea renală, în special leziunile de tip glomerular, pot surveni în evoluția cirozelor hepatice, indiferent de etiologia acestora. Cel mai adesea citate sunt nefropatia cu IgA, glomeruloscleroza, glomerulonefrita membranoasă precum și glomerulonefrita membrano-proliferativă^(62,63), entitatea cea mai frecventă fiind nefropatia cu IgA. Mecanismele de producere ale acestora nu sunt pe deplin cunoscute, dar, actual, există două mari ipoteze ce stau la baza acestor fenomene: ipoteza imună și cea non-imună.

II.4. Specificul afectării renale în formele particulare ale cirozei hepatice

Boala Wilson este caracterizată printr-o serie de perturbări ale funcției renale, cele mai importante fiind scăderea fracției de filtrare glomerulară și diminuarea fluxului plasmatic renal. În evoluția acestei afecțiuni au fost descrise și unele anomalii ale funcției tubulare, un loc aparte ocupându-l disfuncția tubului contort proximal⁽⁷⁰⁾, consecință cel mai probabil a efectului toxic al cuprului asupra funcțiilor tubulare.

Ciroza biliară primitivă se poate însoți de afectare renală, cele mai importante fiind cea de tip glomerular, acidoza tubulară renală și infecția urinară^(74,75,76).

III. DISFUNCȚIA RENALĂ LA PACIENȚII CU BOALĂ CRONICĂ HEPATICĂ

În hepatitele cronice și cirozele hepatice, disfuncția renală poate fi de tip acut sau de tip cronic, prezentându-se fie sub forma injuriei renale acute, fie a bolii cronice de rinichi.

III.1. Injuria renală acută la pacienții cu boală cronică hepatică

Injuria renală acută are caracteristici diferite legate de tipul de boală cronică hepatică. Astfel, în hepatitelor cronice, injuria renală acută (IRA) este o entitate rareori descrisă, raportată într-un procent ce nu depășește 10 % din cazuri, la pacienții cu crioglobulinemie mixtă și glomerulonefrită cu crioglobuline în contextul *hepatitei cronice virale C*, celelalte tipuri de glomerulonefrite evoluând mai degrabă sub forma bolii cronice de rinichi^(47,50,82). În *infecția cu virusul hepatitic B*, s-au raportat cazuri izolate de injurie renală acută la pacienți cu glomerulonefrită cu crioglobuline⁽¹¹⁾. Spre deosebire de această situație, injuria renală acută a fost studiată extensiv în *cirozele hepatice*, cauzele apariției, mecanismele patogenice precum și diferitele abordări terapeutice ale acesteia fiind în mare parte cunoscute.

Sindromul hepatorenal tip I este o formă aparte de injurie renală acută ce complică frecvent ciroza hepatică aflată în stadii avansate, cu ascită și hipertensiune portală importante. El se caracterizează prin prezența, unui factor declanșator, și printr-o depreciere rapidă a funcției renale, evidențiată de dublarea nivelului creatininei serice care ajunge la peste 2,5 mg/dl într-un interval mai scurt de 2 săptămâni.

III.2. Boala cronică de rinichi în boala cronică hepatică

În hepatitele cronice și cirozele hepatice, boala cronică de rinichi este un eveniment relativ rar, dar care poate deveni o stare patologică amenințătoare de viață prin posibilitatea evoluției acesteia către stadiul terminal.

În *hepatitele cronice virale B* aceasta poate surveni în special în cursul glomerulonefritei membranoase, la aproximativ jumătate din pacienții afectați. Tot în evoluția acestora, apariția glomerulonefritei membranoproliferative poate avea ca și modalitate evolutivă instalarea bolii cronice de rinichi, eveniment constat mai frecvent decât în cazul glomerulonefritei membranoase^(11,122). Boala cronică de rinichi poate de asemenea să se producă și în contextul nefropatiei cu IgA ce apare în unele cazuri de hepatită cronică virală B⁽¹²²⁾.

Relația dintre *hepatita cronică virală C* și boala cronică de rinichi este controversată. Prezența unei legături între aceste două afecțiuni poate fi susținută de constatarea faptului că există o prevalență mai mare a disfuncției renale de tip cronic la pacienții cu hepatită cronică virală C față de cei fără această afecțiune și de o rată redusă a supraviețuirii pacienților în respectivul context^(123,124,125).

La pacienții cu *ciroză hepatică*, boala cronică de rinichi este un eveniment ce survine rar, într-o proporție mult mai redusă față de injuria renală acută⁽¹²⁹⁾. Există multiple cauze ale BCR la pacientul cirotic, în funcție de etiologia bolii hepatice. Astfel, la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală B sau C, aceasta poate fi consecința afectării glomerulare ce poate surveni în evoluția hepatitelor cronice virale ce premerge ciroza hepatică.

CONTRIBUȚII PERSONALE

STUDIUL DISFUNCȚIEI RENALE DIN BOALA CRONICĂ HEPATICĂ

Atingerea obiectivului esențial al cercetării clinice reprezentat de precizarea afectării, respectiv a disfuncției renale din boala cronică hepatică, a putut fi realizată prin efectuarea a două studii clinice, primul dintre acestea referindu-se la cirozele hepatice, iar cel de al doilea la hepatitele cronice.

Structurarea loturilor de pacienți

Studiul I – Disfuncția renală din cirozele hepatice

- **Lotul A – 348 pacienți cu ciroză hepatică**
 - *Sublot A1 – ciroză hepatică etanolică = 239 cazuri*
 - *Sublot A2 – ciroze hepatice virale = 80 cazuri:*
 - *ciroze hepatice virale B = 23 cazuri;*
 - *ciroze hepatice virale C = 57 cazuri.*
 - *Sublot A3 – ciroze hepatice de alte etiologii – 29 cazuri.*

Studiul II – Afectarea și disfuncția renală din hepatitele cronice

- **Lotul B – 639 pacienți cu hepatite cronice virale**
 - *Sublot B1 – hepatite cronice virale B = 239 cazuri;*
 - *Sublot B2 – hepatite cronice virale C = 410 cazuri.*
- **Lotul C – 121 pacienți cu hepatite cronice etanolice.**

În fiecare dintre cele două studii a fost folosită aceeași metodologie, fiind precizate în mod distinct importanța, scopul și obiectivele cercetării, materialele și metodele folosite, analiza ambelor cazuistici fiind făcută în concordanță cu protocolul de studiu elaborat inițial. Ca urmare a ambelor studii au putut fi precizate atât tipul afectării cât și al disfuncției renale apărute în evoluția celor două entități patologice majore incluse în conceptul de boală cronică hepatică.

IV. STUDIUL DISFUNCȚIEI RENALE DIN CIROZA HEPATICĂ

IV.1. Importanța, obiectivele și scopul cercetării

Actualmente este cunoscut faptul că cel mai frecvent tip de afectare renală din ciroza hepatică este cea de tip glomerular. Aceasta survine frecvent la pacienții cu ciroză hepatică, peste 50% dintre aceștia putând prezenta, în cursul evoluției bolii hepatice, leziuni de tip glomerular.

Important de subliniat este că afectarea glomerulară din ciroza hepatică se poate însoți, în unele cazuri, de disfuncție renală sub forma *bolii cronice de rinichi* (BCR) care este de regulă moderată. În evoluția bolii pot interveni și alți factori care sunt incriminați în determinarea unei disfuncții renale de tip acutdefinită ca *injurie renală acută*.

Obiectivele prezentului studiu sunt reprezentate de precizarea existenței disfuncției renale la pacientul cirotic cu stabilirea tipului acesteia, acut sau cronic, respectiv identificarea circumstanțelor cauzale sau a factorilor responsabili de alterarea funcției renale.

Scopul cercetării este acela de a demonstra că ciroza hepatică poate ajunge, într-un anumit moment evolutiv, într-un stadiu în care afectarea hepatică nu rămâne una izolată, cointeresarea renală putând fi una de maximă importanță datorită agravării prognosticului, și așa destul de rezervat, al cirozei hepatice.

IV.2. Material și metode

În vederea atingerii obiectivelor majore ale cercetării am efectuat un amplu *studiu prospectiv* asupra unui lot reprezentativ de pacienți cu ciroză hepatică (348 cazuri), studiul desfășurându-se pe durata a 16 luni (ianuarie 2014 – aprilie 2015). Cercetarea clinică s-a desfășurat în Clinica de Gastroenterologie, respectiv Clinica a II-a Medicală din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență din Craiova.

Selectarea pacienților supuși cercetării clinice s-a făcut cu stabilirea inițială a unor **criterii de includere**, reprezentate de:

- pacienți cu ciroză hepatică indiferent de forma anatomo-clinică și stadiul evolutiv al bolii;
- pacienți cu ciroză hepatică cu precizarea diagnosticului etiologic prin efectuarea investigațiilor specifice, inclusiv a determinării markerilor virali;
- pacienți cirofici cu evaluare biologică și imagistică hepatică complet;
- pacienți cu ciroză hepatică fără comorbidități responsabile de o afectare renală sau cu afecțiuni renale preexistente bolii hepatice.

IV.3. Analiza statistică a datelor

Analiza statistică a datelor cercetării clinice a fost efectuată cu ajutorul programului Microsoft Excel 2010, împreună cu extensia software XLSTAT 2014 pentru MS Excel (Addinssoft SARL, Paris, Franța) și programul IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

IV.4. Analiza cazuisticii în funcție de o serie de caracteristici elementare

În funcție de aceste caracteristici au fost precizate:

- *incidența cazurilor de ciroză hepatică în funcție de sexul pacienților;*
- *distribuția cazuisticii în funcție de vârsta pacienților;*
- *incidența cazurilor de ciroză hepatică în funcție de mediul de proveniență;*
- *incidența cazurilor de ciroză hepatică în funcție de etiologie*

Ulterior a fost precizată *incidența cazurilor cu sau fără afectare renală*, respectiv *cu sau fără disfuncție renală*, per ansamblu lot de pacienți, cu precizarea tipului acesteia (acută sau cronică).

IV.5. Afectarea și disfuncția renală din ciroza hepatică

La întreg lotul de pacienți s-au urmărit parametrii clinici și biologici esențiali și totodată caracteristici, definatorii atât pentru injuria renală acută cât și pentru boala cronică de rinichi.

Injuria renală acută

Injuria renală acută prerenală, apare la cirofici datorită unor disfuncții cardiovasculare deja existente, acestea afectând rinichii chiar înainte de apariția factorilor cauzali ai IRA.

În cazul lotului de pacienți supus cercetării clinice *injuria renală acută* a fost diagnosticată, pe criteriile actual acceptate (criteriile RIFLE). Acest tip acut de disfuncție renală a fost întâlnit la un număr de 24 bolnavi din totalul de 348 cazuri cu ciroză hepatică reprezentând 6,89% din totalul cazisticii.

Ulterior s-a trecut la *precizarea cauzelor responsabile* de apariția acestui tip de disfuncție renală.

Analizând aspectele constatate s-a putut face aprecierea că la pacienții cirofici *injuria renală acută funcțională prerenală* a fost precipitată de mai mulți factori, cel mai des incriminate fiind tulburările tranzitului intestinal sub forma diareei (15 cazuri), respectiv depleția hidrosalină cu accentuarea hipovolemiei indusă de terapia diuretică excesivă (6 cazuri). Alți factori identificați ca responsabili au fost hemoragia digestivă superioară, respectiv paracenteza masivă regăsite într-un număr redus de cazuri (3 pacienți). *Distribuția frecvenței absolute a demonstrat o semnificație statistică ridicată pentru enterocolita acută ca factor precipitant pentru IRA ($p<0,05$); per ansamblu, deshidratarea provocată de diaree sau administrarea de diuretice a reprezentat cea mai importantă cauză pentru IRA (50%, $p<0,01$).*

Sindromul hepatorenal

Din totalul celor 348 cazuri de ciroză hepatică, un număr de 43 de pacienți, reprezentând 12,3%, au evoluat cu un anumit tip de sindrom hepatorenal.

Ulterior precizării incidenței, per ansamblu, a sindromului hepatorenal, analiza cazisticii a continuat cu stabilirea tipului SHR, de asemenea per total lot de pacienți. Astfel, *din cele 43 cazuri SHR diagnosticate, un număr de 34 (79%) au fost SHR tip 1, doar 9 cazuri (21%) fiind pacienți cu SHR tip 2. Rezultă astfel că între cele două tipuri de sindrom hepatorenal există o diferență semnificativă statistic ($p<0,05$).*

Spectrul și incidența factorilor precipitanți ai SHR

Studiul a dus la precizarea următorilor factori:

- peritonita bacteriană spontană (PBS): 16 cazuri (47%);
- hemoragia digestivă superioară: 6 cazuri (17,6%);
- terapia diuretică inadecvată: 4 cazuri (11,76%);
- paracentezele excesive: 4 cazuri (11,7%);
- infecțiile urinare ascendente: 2 cazuri (5,88%);
- carcinomul hepatocelular: 2 cazuri (5,88%).

Boala cronică de rinichi din ciroza hepatică

Incidența și particularitățile clinice ale BCR din ciroza hepatică

Afectarea de tip glomerular din ciroza hepatică relevată de prezența îndeosebi a sindromului nefritic, a reprezentat prima etapă în demersul precizării afectării renale la cirofici. Ulterior, evaluarea acestui lot de pacienți a vizat stabilirea existenței *disfuncției renale cronice* sub forma BCR care a survenit la o parte dintre bolnavii cirofici diagnosticați ca prezentând sindroamele nefritic, respectiv nefrotic. Astfel, inițial a fost stabilit faptul că 42 de pacienți cu ciroză hepatică au prezentat sindroamele nefritic și/sau nefrotic. Pe baza criteriilor de stabilire și

cuantificare stadială a BCR (KDIGO 2012) s-a constatat că din cei 42 de pacienți cu afectare renală de tip glomerular, 15 au prezentat o disfuncție renală cronică sub forma BCR. Aceste cazuri reprezintă 4,31% din totalul cazuisticii analizate (348 pacienți), respectiv 35,71% din totalul cazurilor diagnosticate fie cu sindrom nefritic, fie cu sindrom nefrotic.

Incidența BCR corelată cu formele etiologice ale cirozei hepatice

Din cele 15 cazuri cu BCR, 11 pacienți au fost diagnosticați cu ciroză hepatică etanolică, 3 cazuri cu ciroză hepatică virală C și doar un singur caz cu ciroză hepatică virală B. Rezultă astfel *prevalența netă a cirozei hepatice etanolice*, această formă etiologică a cirozei hepatice avînd o incidență net superioară față de celelalte forme etiologice ale bolii (239 cazuri ciroză hepatică etanolică din totalul celor 348 de pacienți).

V. STUDIUL AFECTĂRII ȘI AL DISFUNCTIEI RENALE DIN HEPATITELE CRONICE

V.1. Importanța, scopul și obiectivele cercetării

Importanța studiului este relevată de diversitatea, particularitățile și în unele cazuri, de severitatea diverselor tipuri de leziuni renale, responsabile, în anumite situații, de apariția unei disfuncții renale. În acest context **scopul** cercetării a fost acela de a preciza tipul afectării renale, respectiv al disfuncției renale care poate surveni atât în evoluția hepatitelor cronice virale cât și a hepatitelor cronice etanolice.

Obiectivele cercetării

Au fost reprezentate de:

- identificarea inițială (prin intermediul investigațiilor specifice), a existenței afectării renale ce a survenit în evoluția hepatitelor cronice virale B, C și etanolice;
- precizarea tipului și a particularităților afectării renale din hepatitele cronice virale și etanolice în strictă concordanță cu etiologia bolii;
- stabilirea tipului și estimarea gradului disfuncției renale apărute în contextul afectării renale din cursul hepatitelor cronice virale și etanolice.

V.2. Material și metode

În timp ce în hepatitele cronice virale studiul a fost de tip retrospectiv, în cazul hepatitelor cronice etanolice cercetarea a fost de tip prospectiv, în acest scop fiind constituite 2 loturi de pacienți, unul cu hepatite cronice virale (639 cazuri), respectiv un lot cu hepatite cronice etanolice (121 cazuri).

Metodologia de cercetare a inclus toate mijloacele clinico-biologice, funcționale și imagistice care au permis realizarea unei evaluări complete a pacienților, atât în ceea ce privește boala hepatică, cât și afectarea renală sub toate aspectele acesteia.

V.3. Studiul afectării renale din hepatitele cronice virale

Studiul a fost retrospectiv și a inclus un număr de 639 pacienți diagnosticați cu hepatite cronice virale (239 cazuri hepatite cronice virale B și 410 cazuri hepatite cronice virale C) care

au fost spitalizați în perioada 01.10.2014 – 30.09.2015 la Spitalul Clinic de Nefrologie „Carol Davila“ București.

Criterii de includere

- pacienți cu hepatită cronică certificată diagnostic indiferent de forma evolutivă a bolii;
- pacienți cu hepatită cronică cu precizarea diagnosticului etiologic, prin efectuarea investigațiilor specifice, inclusiv a determinării markerilor virali;
- pacienți cu hepatită cronică fără alte comorbidități, responsabile de o afectare renală însoțită sau nu de o disfuncție renală;
- pacienți cu hepatită cronică fără asocierea unor afecțiuni renale preexistente bolii hepatice.

Caracteristicile afectării renale în funcție de etiologia hepatitelor cronice virale

Inițial a fost precizată *prezența afectării de tip glomerular, relevantă de sindroamele nefritic și nefrotic, per ansamblul lotului de pacienți, ulterior făcându-se corelarea acestor sindroame cu etiologia hepatitelor cronice, respectiv cu infecțiile virale B și C*. Un alt aspect important a fost reprezentat de corelarea tipului de sindrom nefritic sau nefrotic cu tipul anatomopatologic de glomerulonefrită.

Din totalul de 410 cazuri pacienți cu *hepatite cronice virale C*, un număr de 56 de pacienți reprezentând 13,65% au evoluat cu afectare de tip glomerular demonstrată de prezența sindroamelor nefritic, respectiv nefrotic. Dintre acestea *pondera cea mai ridicată a avut-o sindromul nefritic* regăsit în 42 de cazuri reprezentând 75%, sindromul nefrotic fiind întâlnit în 14 cazuri, ceea ce reprezintă 25% din totalul lotului de pacienți cu infecție VHC ce au evoluat cu afectare de tip glomerular.

În ceea ce privește *hepatitele cronice virale B*, din totalul celor 229 cazuri, un număr de 26 pacienți reprezentând 11,35% din întreaga cazuistică au evoluat cu o afectare de tip glomerular demonstrată de prezența unuia dintre cele 2 sindroame. În cazul acestei forme etiologice a hepatitelor cronice s-a constatat *prevalența sindromului nefrotic față de cel nefritic* (18, respectiv 8 cazuri). Procentual sindromul nefrotic a reprezentat 69,23%, în timp ce sindromul nefritic a fost regăsit la 30,77% din cazuri.

Incidența și particularitățile crioglobulinemiei mixte în hepatitele cronice virale

Analiza cazuisticii a ținut cont de faptul că *crioglobulinemia mixtă*, care se asociază îndeosebi infecției virale C, este adesea responsabilă de afectarea renală care survine în evoluția hepatitelor cronice virale.

Astfel, s-a constatat că din cele 56 cazuri de hepatita cronică virală C, 31 reprezentând 55,3% au evoluat cu ciroglobulinemie, 25 de pacienți (44,7%) neasociind această circumstanță patologică, constatându-se *că prevalează cazurile de hepatită cronică virală C care au asociat în evoluție crioglobulinemia mixtă*.

Per ansamblul subplotului de pacienți cu *hepatite cronice virale C*, *incidența cazurilor care asociază crioglobulinemie mixtă este una semnificativă, inclusiv din punct de vedere statistic (p<0,05)*, având în vedere că mai mult de jumătate din cazuri au evoluat cu această asociere.

În ceea ce privește *hepatitele cronice virale B*, din cele 26 de cazuri doar 6 (23%) au evoluat cu crioglobulinemie, majoritatea cazurilor (20 = 77%) neavând această asociere patologică.

Analizând rezultatele se constată incidența mult mai redusă a cazurilor de hepatită cronică virală B cu afectare renală însoțite de crioglobulinemie (6 cazuri - 7,31%), comparativ cu hepatitele cronice virale C cu aceeași afectare în care frecvența crioglobulinemiei mixte este mult mai mare (31 cazuri - 37,8%), astfel încât între cele două subloturi de pacienți există o diferență majoră.

Analiza întregului lot de pacienți cu hepatite cronice virale B și C însoțite de afectare renală (82 cazuri) a relevat că, per ansamblul acestuia, *crioglobulinemia mixtă a fost prezentă în 37 de cazuri (45,1%), ceea ce este semnificativ din punct de vedere statistic (p<0,05)*.

Studiul morfopatologic al afectării renale din hepatitele cronice virale

Analizând rezultatele obținute la finalizarea *studiului morfopatologic* asupra afectării renale din hepatitele cronice virale, s-au desprins mai multe *concluzii*:

- spectrul leziunilor renale survenite în evoluția hepatitelor cronice virale este unul extins fiind însă aproape exclusiv de tip glomerular cu excepția a rare cazuri de nefropatie tubulointerstițială;
- GNMP și GNM domină net spectrul leziunilor de tip glomerular, cu mențiunea că GNMP se regăsește preponderent la cazurile cu infecție virală C în timp ce GNM se întâlnește mai frecvent în infecția virală B;
- în timp ce GNMP evoluează cel mai adesea sub forma sindromului nefritic, GNM are drept corespondent clinic, mai frecvent, sindromul nefrotic;
- alte tipuri de leziuni glomerulare (GSFS, nefropatia cu IgA) se regăsesc atât în evoluția hepatitelor cronice virale B cât și a hepatitelor cronice virale C, fără a se constata anumite particularități, în timp ce nefropatia diabetică a fost întâlnită doar în cazul infecției virale C; de menționat este și faptul că nefropatia cu IgA se asociază ambelor tipuri de infecție virală, dar mai frecvent infecției VHB;

V.4. Disfuncția renală în hepatitele cronice virale

Incidența și particularitățile BCR în hepatitele cronice virale

În cazul lotului de pacienți supuși cercetării clinice disfuncția renală a fost regăsită doar sub forma *bolii cronice de rinichi*, aceasta fiind precizată atât per ansamblul cazurilor de hepatite cronice virale B și C, cât și pentru fiecare dintre cele două etiologii, stabilindu-se pentru ambele circumstanțe cauzale gradul disfuncției renale evocate. Astfel, din cele 82 cazuri de hepatite cronice virale B și C care au evoluat cu afectare renală un număr de 66 cazuri, reprezentând 80,48% din totalul acestei cazuistici au evoluat cu boală cronică de rinichi aflată în diferite stadii evolutive. Raportate la totalul cazuisticii (639 pacienți) cazurile însoțite de BCR reprezintă 10,32%.

Ulterior studiul a continuat cu precizarea incidenței BCR pentru fiecare tip de infecție virală însoțită de afectare renală. Astfel, în hepatitele cronice virale B, 19 din cele 26 de cazuri, reprezentând 73,07% au evoluat cu BCR, în timp ce în hepatitele cronice virale C 47 din cele 56 cazuri, reprezentând 83,92% au prezentat același timp de disfuncție renală.

Raportate la totalul cazurilor de hepatite cronice virale B și C s-au obținut alte rezultate privitoare la *incidența BCR per ansamblul fiecărui sublot* de pacienți. Astfel, cele 19 cazuri de hepatite cronice virale B însoțite de BCR reprezintă 8,29% din totalul acestei cazuistici (229 cazuri), în timp ce în cazul hepatitelor cronice virale C cele 47 cazuri însoțite de BCR reprezintă 11,46% din totalul sublotului de pacienți cu acest tip de hepatită cronică (410 cazuri).

Odată precizată *incidența BCR per ansamblul lotului de pacienți cu hepatite cronice virale B și C* precum și pentru fiecare tip de infecție virală în parte, cercetarea a continuat cu *stabilirea gradelor BCR per ansamblul lotului de pacienți* ce au prezentat acest tip de disfuncție renală precum și pentru fiecare dintre cele două etiologii ale bolii cronice hepatice.

V.5. Studiul manifestărilor renale din hepatitele cronice alcoolice

Obiectivele cercetării au fost reprezentate de precizarea manifestărilor renale, a tipului și incidenței acestora, în cazul hepatitelor cronice etanolice, precum și stabilirea cazurilor care au evoluat cu o disfuncție renală și tipul acesteia.

Material și metode

În vederea atingerii scopului și obiectivelor cercetării clinice, am efectuat un *studiu prospectiv* asupra unui lot de pacienți cu hepatite cronice etanolice, cazuistica incluzând un număr de 121 cazuri. Studiul s-a întins pe durata a 9 luni (ianuarie – septembrie 2014) și s-a desfășurat la nivelul Clinicii a II-a Medicală din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență din Craiova.

În cadrul lotului de pacienți cu hepatite cronice etanolice, *sindromul nefritic* a fost identificat la un număr de 11 pacienți reprezentând 9,09%, în timp ce *sindromul nefrotic* a fost regăsit la 3 pacienți, ceea ce reprezintă 2,47% din totalul cazuisticii. Per total, cele 2 sindroame, revelatoare ale unei nefropatii de tip glomerular, au fost întâlnite în 14 cazuri, ceea ce reprezintă 11,57% din totalul cazuisticii.

Analizând rezultatele obținute se poate face aprecierea că *afectarea renală de tip glomerular* regăsită în cadrul lotului de pacienți diagnosticați cu hepatite cronice etanolice, afectare relevantă de existența sindroamelor nefritic și nefrotic, este relativ scăzută. *Disfuncția renală*, consecința afectării renale survenite în evoluția hepatitelor cronice etanolice a reprezentat un alt obiectiv al cercetării clinice. Astfel, din cele 14 cazuri cu afectare de tip glomerular 3 pacienți au evoluat cu BCR (2 cazuri BCR stadiul 2, 1 caz BCR stadiu 3) ceea ce reprezintă aproximativ 20% din totalul cazurilor cu sindrom nefritic/nefrotic. Din totalul cazuisticii acestea reprezintă 2,47%, rezultând că afectarea renală sub forma nefropatiilor de tip glomerular se însoțește de disfuncție renală cu aspect cronic într-un procent foarte redus.

CONCLUZII

- *Afectarea renală se întâlnește atât în hepatitele cronice cât și în cirozele hepatice, cu anumite particularități clinice și morfopatologice, corelabile cu etiologia bolii cronice hepatice; această afectare este preponderent de tip glomerular, fiind în unele cazuri responsabilă de apariția unui anumit tip de disfuncție renală.*
- *În cirozele hepatice, incluzând toate circumstanțele etiologice ale acestora, cu predominanța celor etanolică și virale, afectarea renală de tip glomerular relevată de prezența sindroamelor nefritic și nefrotic a fost întâlnită în circa 12% din totalul cazuisticii, cu prevalența netă a sindromului nefritic față de sindromul nefrotic (85% față de 15% din cazuri).*
- *Disfuncția de tip acut la pacienții cirofici a fost întâlnită sub forma injuriei renale acute (6,89% din cazuri) și a sindromului hepatorenal tip 1 (circa 10% din cazuri); această disfuncție însumează, prin cele două entități patologice, aproximativ 17% din totalul cazuisticii.*
- *Disfuncția renală de tip cronic, sub forma BCR la pacienții cirofici, a apărut ca o consecință a afectării glomerulare, fiind regăsită la 4,3% din totalul cazuisticii (15 cazuri); tot ca o disfuncție renală de tip cronic au fost diagnosticați 9 pacienți cu sindrom hepatorenal tip 2 astfel încât, per total, disfuncția renală cronică la pacienții cirofici a însumat 24 cazuri (6,25% din totalul cazuisticii).*
- *Analiza comparativă a celor două tipuri majore de disfuncție renală survenite în evoluția cirozei hepatice relevă faptul că disfuncția renală acută a fost mult mai frecventă (17% din cazuri) față de disfuncția de tip cronic ce a fost întâlnită într-un procent mult mai redus (6,25% din cazuri). Ambele tipuri de disfuncție renală însumează aproximativ 23% din totalul cazuisticii.*
- *Analiza per ansamblu a lotului de pacienți cu hepatite cronice virale B și C (639 bolnavi) a relevat că 12,8% din cazuri au evoluat cu o afectare de tip glomerular demonstrată de prezența fie a sindromului nefritic, fie a sindromului nefrotic; ponderea afectării renale a fost nesemnificativ mai mare în cazul hepatitelor cronice virale C comparativ cu hepatitele cronice virale B (13,65% față de 11,35% din cazuri); de menționat că crioglobulinemia mixtă, responsabilă de afectarea de tip glomerular, a fost întâlnită atât în cazul hepatitelor cronice virale B și C (45,1% din totalul cazurilor cu afectare renală) cu o incidență semnificativ mai mare în infecția virală C (37,8% față de 7,31% din cazuri).*
- *Puncția biopsie renală a relevat în cazul hepatitelor cronice virale B prevalența glomerulonefritei membranoase, în timp ce în hepatitele cronice virale C incidența cea mai ridicată a fost a glomerulonefritei membranoproliferative; în ambele forme etiologice ale hepatitelor cronice virale au mai fost întâlnite și alte tipuri de leziuni glomerulare (glomeruloscleroza focală și segmentală, nefropatia cu depozite mezangiale*

de IgA, glomerulonefrita mezangiocapilară difuză) cu mențiunea că nefropatia glomerulară diabetică a fost întâlnită exclusiv în hepatitele cronice virale C.

- *În cazul lotului de pacienți cu hepatite cronice virale disfuncția renală a fost întâlnită doar sub forma bolii cronice de rinichi, din cele 82 de cazuri ce au evoluat cu afectare renală 66 pacienți (80,48%) prezentând acest tip de disfuncție; raportat la totalul cazuisticii (639 pacienți) BCR a reprezentat 10,32% din cazuri.*
- *În hepatitele cronice etanolicе, afectarea renală de tip glomerular, relevată de prezența sindroamelor nefritic și nefrotic a fost întâlnită la aproximativ 9% din cazuri, iar disfuncția renală sub forma BCR într-un procent redus (2,47% din cazuri).*

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. John S, Thuluvath PJ. *Hyponatremia in cirrhosis: Pathophysiology and management*. World J Gastroenterol. 2015; 21(11): 3197-3205.
2. Solà E, Graupera I, Ginès P. *From Refractory Ascites to Dilutional Hyponatremia and Hepatorenal Syndrome: Current Options for Treatment*. Current Hepatology Reports. 2014; 13(3): 189-197.
3. Israelsen ME, Gluud LL, Krag A. *Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis*. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2015; 30 (2), 236-243.
4. Low G, Alexander G, Lomas DJ. *Renal Impairment in Cirrhosis Unrelated to Hepatorenal Syndrome*. 2015; 29(5): 253-257.
5. Karvellas CJ, Durand F, Nadim MK. *Acute Kidney Injury in Cirrhosis*. Critical Care Clinics. 2015; 31*(4): 737-750.
6. Trépo C, Amiri M, Guillevin L. *Extrahepatic Manifestations of Hepatitis B Infection*. Viral Hepatitis. 2013; 4: 154-162. doi: 10.1002/9781118637272.ch11.
7. Deray G, Buti M, Gane E, et al. *Hepatitis B Virus Infection and the Kidney: Renal Abnormalities in HBV Patients, Antiviral Drugs Handling, and Specific Follow-Up*. *Advances in Hepatology*. 2015; Article ID 596829
8. Gupta A, Quigg RJ. *Glomerular Diseases Associated With Hepatitis B and C*. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2015; 22 (5): 343-351.
9. Kar N.L. *Hepatitis-related Renal Disease*. *Future Virology*. 2011; 6(11): 1361-1376.
10. Wang WN, Wu MY, Ma FZ, et al. *Meta-analysis of the efficacy and safety of nucleotide/nucleoside analog monotherapy for hepatitis B virus-associated glomerulonephritis*. *Clinical Nephrology*. 2016; 85(1): 21-29.
11. Mareddy AS, Rangaswamy D, Vankalakunti M, et al. *Immune mediated crescentic MPGN secondary to HBV infection: A rare presentation for a common infection*. *Australasian Medical Journal*. 2016; 9(1): 12-16.
12. Mazzaro C, Panarello G, Mauro E, et al. *Efficacy and safety of pegylated interferon plus ribavirin for the treatment of hepatitis C virus-positive cryoglobulinemic glomerulonephritis*. *Digestive and Liver Disease*. 2015; 47 (7): 613-616.
13. Bunchorntavakul C, Maneerattanaporn M, Chavalitdhamrong D. *Management of patients with hepatitis C infection and renal disease*. *World J Hepatol*. 2015; 7(2): 213-225.
14. McConachie SM, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. *New direct-acting antivirals in hepatitis C therapy: a review of sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir, simeprevir, paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir*. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2016; 9(2): 287-302.
15. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, et al. *Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents*. *Hepatology*. 2016; 63(2): 408-417
16. Tang SC, Lai KN. *Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis*. *Contrib Nephrol*. 2013; 181: 194-206. doi: 10.1159/000348477.
17. Corouge M, Vallet-Pichard, Pol S. *HCV and the kidney*. *Liver International*. 2016; 36(s1): 28-33.

18. Alasfar S, Carter-Monroe N, Rosenberg A, et al. *Membranoproliferative glomerulonephritis recurrence after kidney transplantation: using the new classification*. BMC Nephrology. 2016;17(7).
19. Ozkok A, Yildiz A. *Hepatitis C virus associated glomerulopathies*. World J Gastroenterol. 2014; 20(24): 7544-54.
20. Otsuka T, Sakai Y, Ohno D, et al. *A Case of Cryoglobulinemic Membranoproliferative Glomerulonephritis Induced by Hepatitis C Virus*. Journal of Nippon Medical School. 2015; 82(4): 193-201.
21. Dey A, Bhattacharya A, Majumdar A. *Hepatitis C as a potential cause of IgA nephropathy*. Indian J Nephrol. 2013; 23 (2): 143-145.
22. Coroneos E, Truong L, Olivero J. *Fibrillary glomerulonephritis associated with hepatitis C viral infection*. Am J Kidney Dis. 1997; 29: 132-135.
23. Castillo I, Martinez-Ara J, Olea T, et al. *High prevalence of occult hepatitis C virus infection in patients with primary and secondary glomerular nephropathies*. Kidney Int. 2014; 86(3): 619-24. doi: 10.1038/ki.2014.68.
24. Bansal T, Takou A, Khwaja A. *Progressive chronic kidney disease secondary to tubulointerstitial nephritis in primary biliary cirrhosis*. Clin Kidney J. 2012; 0: 1-3.
25. Fabrizi F. *Hepatitis C Virus, Cryoglobulinemia, and Kidney: Novel Evidence*. Scientifica. 2012; 2012, Article ID 128382. doi: 10.6064/2012/128382.
26. Russ KB, Stevens TM, Singal AK. *Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis*. J Clin Transl Hepatol. 2015 Sep 28; 3 (3): 195-204.
27. Teneva BH. *Pathogenesis and Assessment of Renal Function in Patients With Liver Cirrhosis*. Folia Medica. 2013; 54(4): 5-13. doi: 10.2478/v10153-011-0100-z.
28. Wong F. *Definition and Diagnosis of Acute Kidney Injury in Cirrhosis*. Digestive diseases. 2015; 33(4): 539-547.
29. Bittencourt PL, Farias AQ, Terra C. *Renal failure in cirrhosis: Emerging concepts*. World J Hepatol. 2015; 7(21): 2336–2343.
30. Belcher JM. *Acute Kidney Injury in Liver Disease: Role of Biomarkers*. Advances in Chronic Kidney Disease. 2015; 22(5): 368-375.
31. Angeli P, Gines P, Wong F, 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: 531-537.
32. Lopes JA, Jorge S. *The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review*. Clin Kidney J. 2013; 6 (1): 8-14. doi: 10.1093/ckj/sfs160.
33. Durand F, MD, Graupera I, Ginès P. *Pathogenesis of Hepatorenal Syndrome: Implications for Therapy*. American Journal of Kidney Diseases. 2016; 67(2): 318-328.
34. Barreto R, Fagundes C, Guevara M, et al. *Type-1 hepatorenal syndrome associated with infections in cirrhosis: Natural history, outcome of kidney function, and survival*. Hepatology. 2014; 59(4): 1505–1513. doi: 10.1002/hep.26687.

35. Molnar, MZ, Alhourani HM, Wall BM, et al. *Association of hepatitis C viral infection with incidence and progression of chronic kidney disease in a large cohort of US veterans.* Hepatology. 2015; 61(5): 1495–1502.
36. Park H, Adeyemi A, Henry L, et al. *A meta-analytic assessment of the risk of chronic kidney disease in patients with chronic hepatitis C virus infection.* Journal of Viral Hepatitis. 2015; 22(11): 897-905.
37. Fabrizio F, Verdesca F, Messa P, et al. *Hepatitis C Virus Infection Increases the Risk of Developing Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Digestive Diseases and Sciences. 2015; 60(12): 3801-3813.
38. Prakash J, Mahapatra AK, Ghosh B. *Clinical spectrum of renal disorders in patients with cirrhosis of liver.* Renal Failure. 2011; 33(1): 40-46. doi:10.3109/0886022X.2010.541582.
39. Francoz C, Glotz D, Moreau R, et al. *The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis.* Journal of Hepatology. 2010; 52(4) 605-613.
40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.* Kidney inter., Suppl. 2013; 3: 1-150.
41. Carvalho-Filho RJ, Feldner ACC, Silva AEB, Ferraz MLG. *Management of hepatitis C in patients with chronic kidney disease.* World Journal of Gastroenterology. 2015; 21(2): 408-422.
42. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, et al. *A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis.* Journal of hepatology 2013; 59: 474-81.
43. Piano S, Rosi S, Maresio G, et al. *Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites.* Journal of hepatology 2013; 59:482-9.
44. Li D, Gao G, Jiang H et al. *Hepatitis B virus-associated glomerulonephritis in HBsAg serological-negative patients.* European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2015; 27(1): 65-69.
45. Tampaki M, Koskinas J. *Extrahepatic immune related manifestations in chronic hepatitis C virus infection.* World J Gastroenterol. 2014; 20:12372–12380.
46. Wong F, Leung W, Al Beshir M, et al. *Outcomes of patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type I treated with liver transplantation.* Liver Transpl. 2015; 21:300-307.
47. Fagundes C, Barreto R, Guevara M et al. *A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis.* J Hepatol. 2013; 59:474–481.
48. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ et al. *Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury.* Hepatology. 2014; 60:622–632.
49. Martin-Llahi M, Guevara M, Torre A, et al. *Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis.* Gastroenterology. 2011; 140:488-496.
50. Lenz K, Buder R, Lohr G et al. *Hepatorenal syndrome in decompensated cirrhosis: A special form of acute renal failure.* Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin. 2016; 111(5):440-446.

51. Gerbes AL. *Liver Cirrhosis and Kidney*. Digestive diseases. 2016;34(4):387-390.
52. Lai YK, Balasubramanian M, Punjabi CD et al. *Renal failure in HCV cirrhosis*. Cleve Clin J Med. 2016;83(8):583-8.
53. Klavan HL, Fortune BE, et al. *Elevated creatinine in a patient with cirrhosis*. Clinical liver disease. 2016; 7(3):48-52.
54. Papadaki S, Dourakis SP. *Acute kidney injury in patients with cirrhosis of the liver*. Arch Hellen Med. 2016, 33(1) 22-38.
55. Sourianarayanan A, Thandassery RB. *Renal dysfunction in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis, and management*. Minerva Gastroenterologica e Dietologica. 2016;62(2):183-196.
56. Wong F. *Diagnosing and treating renal disease in cirrhotic patients*. Minerva Gastroenterologica e Dietologica. 2016;62(3):253-266.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE PERSONALE

Lucrări publicate în reviste de specialitate indexate

1. **V.F. Iovănescu**, C.T. Streba, M.E. Biban, A.E. Găman, M.V. Boldeanu, A.F. Constantinescu, I. Rogoveanu, C.C. Vere, E. Moța. „*Particularities of renal function impairment in patients with chronic liver disease*“. Current Health Sciences Journal. Vol. 40, 2014. Suppl. 12, 5 - 10.
2. **V.F. Iovănescu**, C.T. Streba, D.O. Alexandru, A.F. Constantinescu, C.C. Vere, I. Rogoveanu, E. Moța. *Particularities of Renal Manifestations in Chronic Viral Hepatitis*. Current Health Sciences Journal. 2015; 41(3): 227-232.
3. **Iovănescu V.F.**, Streba CT, Ionescu M, Constantinescu AF, Vere CC, Rogoveanu I, Moța E. *Diabetes mellitus and renal involvement in chronic viral liver disease*. Journal of Medicine and Life. 2015; 8(4).
4. **Vlad-Florin Iovănescu**, Adriana Florentina Constantinescu, Costin Teodor Streba, Sorin-Ioan Zaharie, Cristin Constantin Vere, Eugen Mandache, Mircea Niculae Penescu, Eugen Moța. *Clinical and pathological considerations on renal diseases in patients with chronic viral hepatitis*. Rom. J. Morphol. Embryol. 2016, 57(2): 401–40.

Comunicări la manifestări științifice naționale

1. **Iovănescu V.F.**, Streba C.T., Alexandru D.O., Constantinescu Adriana Florentina, Vere C.C., Moța E. „*Incidența și particularitățile afectării renale în hepatitele cronice virale și boala hepatică alcoolică – studiu comparativ*“. Zilele UMF din Craiova, 2015.
2. **Iovănescu V.F.**, Streba. C.T., Constantinescu Adriana Florentina, Vere C.C., Moța E. „*Particularități clinice și morfopatologice ale afectării glomerulare din hepatitele cronice de etiologie virală*“. Zilele UMF din Craiova, 2016.