

MEDICAL SCIENCE

R E V I E W

Medical Journal for Continuous Education

HEPATOLOGY

2013
Rocznik

pod redakcją
dr. hab. n. med. Marka Woynarowskiego



Współautorzy

Ludmiła Bacewicz
Maria Biernatowicz-Gózdź
Elżbieta Borowiecka
Dorota Broniszczyk
Grażyna Brzezińska-Rajszys
Joanna Cielecka-Kuszyk
Bożena Cukrowska
Dorota Dybowska
Robert Flisiak
Dorota Gliwicz
Waldemar Halota
Irena Jankowska
Krzysztof Jankowski
Piotr Kaliciński

Wanda Kawalec
Katarzyna Kotulska
Marek Krawczyk
Dariusz Lebensztejn
Piotr Małkowski
Przemysław Maruszewski
Alicja Mirecka-Rola
Anita Olczak
Anatol Panasiuk
Waldemar Patkowski
Joanna Pawłowska
Anna Piekarska
Zuzanna Rymarczyk
Piotr Socha

Marek Szymczak
Janusz Ślusarczyk
Joanna Taybert
Mikołaj Teisseyre
Anna Turska-Kmieć
Dariusz Wasiak
Marta Wawrzynowicz-Syczewska
Dorota Wicher
Tadeusz Wojciech Łapiński
Marek Wojnarowski
Małgorzata Woźniak
Jacek Wysocki
Lidia Ziółkowska

ISSN 2300-293X

© International Scientific Literature, Inc., 2013

Publikowane dla:

Polskie Towarzystwo Hepatologiczne
ul. Arkońska 4
74-455 Szczecin
tel. 091 431 62 42
www.pasl.pl

Adres Redakcji/Wydawca:

International Scientific Literature, Inc.
361 Forest Ln,
Smithtown, NY 11787,
United States of America

Redaktor prowadzący: Agnieszka Klimaszewska

e-mail: a.klimaszewska@isl-science.com

Reklama: Agnieszka Klimaszewska

e-mail: a.klimaszewska@isl-science.com

Skład i łamanie: ProfiLayout

Nakład 500 egz.

Szanowni Czytelnicy,

Jak co roku Komitet Naukowy Zjazdu Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego oddaje do Państwa rąk numer Medical Science Review – Hepatology. Zespół redakcyjny dołożył starań aby publikowane artykuły były przejrzyste, prezentowały aktualny stan wiedzy i były związane z tematami poruszonymi na VI Zjeździe Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego.

W tym roku wiodącym artykułem jest praca prezentująca sposoby obiektywizacji ocen w hepatologii. Jest to pierwsze w literaturze polskiej zbiorcze opracowanie wybranych skal i systemów klasyfikujących różne problemy związane z chorobami wątroby. Kilka artykułów poświęcono przewlekłym wirusowym zapaleniom wątroby. Omawiają one zmiany epidemiologiczne zakażeń HBV i HCV oraz rozbieżności pomiędzy nowoczesną farmakoterapią przeciwwirusową a zaleceniami i możliwościami leczenia w programach NFZ. W bieżącym numerze zamieszczony jest cykl artykułów poświęconych problemom kardiologiczno-hepatologicznym. Celem tych publikacji jest zbliżenie i wyjaśnienie punktów widzenia kardiologa i hepatologa na problemy związane z czynnością wątroby i układu krążenia u wspólnych pacjentów. Publikowane są też prace poświęcone znaczeniu autoprzeciwciał w hepatologii, przeszczepieniom wątroby od dawcy żyjącego, rozpoznawaniu nowotworów wątroby i encefalopatii wątrobowej.

Zachęcam Państwa do lektury bieżącego numeru i korzystania z wcześniejszych wydań MSR – Hepatology. Zachęcam też do aktywnego udziału w pracach Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego i współtworzenia kolejnych roczników MSR – Hepatology.

*Redaktor wydania
dr hab. n. med. Marek Woynarowski*

Temat wydania

Obiektywizacja ocen w hepatologii

Objectivisation in hepatology

Marek Woynarowski¹, Ludmiła Bacewicz², Joanna Cielecka-Kuszyk³, Irena Jankowska¹, Katarzyna Kotulska⁴, Dariusz Lebensztejn⁵, Przemysław Maruszewski², Anatol Panasiuk⁶, Joanna Pawłowska¹, Piotr Socha¹, Dorota Wicher¹, Małgorzata Woźniak¹

¹ Klinika Gastroenterologii Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Warszawa, Polska

² Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Warszawa, Polska

³ Zakład Patologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Warszawa, Polska

⁴ Klinika Neurologii i Epileptologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Warszawa, Polska

⁵ Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Białystok, Polska

⁶ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Białystok, Polska

Summary: The paper presents scoring systems used for diagnosis, grading and staging evaluation of the following liver diseases: acute liver failure, bile duct cysts, non-alcoholic steatohepatitis, autoimmune liver diseases (AIH, PSC, PBC), alcohol liver disease, Wilson's disease, histology liver tissue evaluation, liver encephalopathy, liver cirrhosis and end stage liver failure, portal hypertension and liver diseases related quality of life evaluation. The scoring systems were translated into Polish. The advantages and limitation of different scales were commented and discussed.

Słowa kluczowe: ocena zaawansowania i aktywności chorób wątroby

Key words: liver diseases grading and staging

Adres do korespondencji: Marek Woynarowski, Klinika Gastroenterologii Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, Polska

Wstęp

Marek Woynarowski

Klinika Gastroenterologii Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Ocena stanu zdrowia pacjenta jest niezbędnym elementem pracy lekarza. Przez wiele wieków rozwoju medycyny ocena ta była prosta: lekarz dzielił swoich pacjentów na zdrowych i chorych a u tych ostatnich określał czy choroba postępuje, zatrzymała się czy ustępuje. Taka intuicyjna ocena jest nadal zrozumiała dla pacjentów, którzy zwykle myślą o sobie jako o osobach zdrowych lub chorych a swoje dolegliwości oceniają w trzech kategoriach: czuję się lepiej, czuję się tak samo, czuję się gorzej. W banalnych przypadkach takie oceny są wystarczające i pozwalają na pełne porozumienie pomiędzy lekarzem i pacjentem. Jednak rozwój medycyny spowodował, że ten sposób oceny stał się niewystarczający.

Zgromadzenie rozległej wiedzy na temat epidemiologii i patofizjologii chorób, wprowadzenie metod oceny laboratoryjnej oraz badań obrazowych znacznie skomplikowało ocenę stanu zdrowia pacjenta. W jednym narzędziu wykrywa się

wiele różniących się między sobą zaburzeń a ich opis wymaga współpracy wielu lekarzy i diagnostów. Poprawa skuteczności leczenia chorób przewlekłych wydłużyła długość życia, dzięki czemu pacjenci z chorobami przewlekłymi są obserwowani znacznie dłużej. Wyniki tych obserwacji muszą być porównywane i stanowią podstawę podejmowania decyzji, które niejednokrotnie mogą zmienić los chorego. Często zdarza się, że pacjent jest leczony przez wielu lekarzy, dlatego informacja o stanie zdrowia musi być znacznie szersza i zrozumiała dla wszystkich.

Taką informację można uzyskać kompletując wyniki wszystkich wykonanych u pacjenta badań. Dokumentacja taka – szczególnie u pacjentów z chorobami przewlekłymi – szybko rozrasta się do rozmiarów znacznie utrudniających swobodne wyszukiwanie potrzebnych danych. Z tego powodu poszukuje się sposobów syntezy informacji, które w sposób prosty i zrozumiały opiszą określony obszar zainteresowania klinicy. Takie poszukiwania doprowadziły do opracowania klasyfikacji i skal oceny, które są obecnie stosowane we wszystkich gałęziach medycyny. Klasyfikacje i skale oceny chorób zmieniają się wraz z rozwojem wiedzy medycznej a ich stosowanie znacznie ułatwia stawianie prawidłowych rozpoznań lub śledzenie postępu choroby. Jest to przydatne w codziennej praktyce medycznej oraz w badaniach klinicznych.

Tabela 1. Kryteria londyńskie (King's College Hospital) kwalifikacji do przeszczepienia wątroby u chorych z ONW [4].

Etiologia	Kryteria kwalifikacji do przeszczepienia wątroby
Po zatruciu acetaminofenem	pH < 7.3 niezależnie od stopnia encefalopatii, po upływie 24 godzin od zatrucia lub 1. Czas protrombinowy > 100 sek 2. Kreatynina > 300 mmol/l (> 3,4 mg/dl) 3. III lub IV stopień encefalopatii
Inna niż zatrucie acetaminofenem	Czas protrombinowy > 100 s niezależnie od stopnia encefalopatii lub 3 z następujących parametrów (niezależnie od stopnia encefalopatii): 1. Wiek < 10 r.ż. lub > 40 rż 2. Przyczyna ONW nieznaną, polekową 3. Czas protrombinowy > 50 s 4. Bilirubina > 300 mmol/l (17,6 mg/dl) 5. Czas trwania żółtaczki do wystąpienia encefalopatii > 7 dni
W przebiegu choroby Wilsona	Kryteria omówione w rozdziale poświęconym chorobie Wilsona.

Inspiracją do napisania niniejszego artykułu był podręcznik Guido Tytgata i Stefaana Tytgata pod tytułem Grading and Staging in Gastroenterology [1]. Jest to pierwszy zbiór systemów klasyfikacyjnych i skal oceny stosowanych w gastroenterologii. Niniejszy artykuł zawiera wybrane skale oceny stosowane do oceny:

- Ostrej niewydolności wątroby;
- Torbieli dróg żółciowych;
- Niealkoholowej choroby tłuszczowej wątroby;
- Autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby;
- Pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych;
- Pierwotnej marskości żółciowej;
- Alkoholowej choroby wątroby;
- Choroby Wilsona;
- Zmian histopatologicznych w zapalnych chorobach wątroby;
- Encefalopatii wątrobowej;
- Marskości i przewlekłej niewydolności wątroby;
- Nadciśnienia wrotnego;
- Jakości życia pacjentów z chorobami wątroby.

Oryginalne skale zostały przetłumaczone na język polski i opatrzone komentarzem dotyczącym przydatności praktycznej oraz zalet i ograniczeń.

Piśmiennictwo:

1. Tytgat GNJ, Tytgat SHAJ: Grading and Staging in Gastroenterology. Thieme, Stuttgart, Nowy York, 2009

Ostra niewydolność wątroby

Irena Jankowska

Klinika Gastroenterologii Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania
Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Wprowadzenie

Ostra niewydolność wątroby u pacjentów dorosłych (ONW) to nagle, szybkie pogorszenie się czynności wątroby u chorych bez marskości, prowadzące w okresie krótszym niż 26 tygodni od początku objawów do wystąpienia encefalopatii

Tabela 2. Kryteria paryskie (Clichy) kwalifikacji do przeszczepienia wątroby u chorych z ONW [6].

Wiek	Kryteria kwalifikacji do przeszczepienia wątroby
<30 roku życia	Spełnione obydwa warunki: – Czynniki V < 20% – III lub IV stopień zaburzeń świadomości
>30 roku życia	Spełnione obydwa warunki: – Czynniki V < 30% – III lub IV stopień zaburzeń świadomości

wątrobowej i zaburzeń w zakresie osoczowych czynników krzepnięcia wyrażających się wartością INR $\geq 1,5$ [1].

Definicja ONW stosowana u dorosłych, nie jest zwykle akceptowana w pediatrii ze względu na trudności w rozpoznaniu wczesnych stadiów encefalopatii i określeniu jej stopnia, zwłaszcza w grupie dzieci najmłodszych, a szczególnie u noworodków czy niemowląt (wczesne objawy zaburzeń świadomości ONW w tym wieku są niespecyficzne) [2]. Aktualnie przyjmuje się, że u dzieci ostrą niewydolność wątroby rozpoznaje się gdy czas protrombinowy przekracza 24 sekundy oraz INR przekracza 2 lub gdy INR przekracza 1,5 i współistnieje encefalopatia wątrobową (po wykluczeniu zakażenia uogólnionego, DIC i gdy u dziecka nie stwierdza się cech przewlekłego uszkodzenia wątroby). W niektórych ośrodkach na świecie (np. we Francji), ONW rozpoznaje się, gdy czas protrombinowy przekroczył 17 sekund, a stężenie czynnika V spadło poniżej 50% normy [3].

Nowoczesne, intensywne leczenie zachowawcze ONW sprawia, że część pacjentów może przeżyć bez transplantacji, jednak znaczną liczbę chorych może uratować tylko przeszczepienie wątroby, wykonane przed pojawieniem się nieodwracalnego uszkodzenia centralnego układu nerwowego. Z tego powodu istotne jest ustalenie możliwie pewnych i obiektywnych kryteriów kwalifikacji pacjentów do przeszczepienia wątroby.

Skale stosowane w ostrej niewydolności wątroby

W celu wiarygodnej oceny wartości prognostycznej czynników krzepnięcia uznaje się konieczność co najmniej 12-godzinnej

Tabela 3. Formuły obliczania MELD i PELD dla pacjentów kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby [8].

Skala	Formuła	Komentarz
MELD =	$0,957 \times \text{Log}_e (\text{kreatynina mg/dl})$ $+ 0,378 \times \text{Log}_e (\text{bilirubina mg/dl})$ $+ 1,12 \times \text{Log}_e (\text{INR})$ $+ 0,6431$	Wynik należy pomnożyć przez 10 i zaokrąglić do najbliższej wartości całkowitej. Punkcja >30 jest wskazaniem do pilnej transplantacji wątroby
PELD =	$0,480 \times \text{Log}_e (\text{bilirubina mg/dl})$ $+ 1,857 \times \text{Log}_e (\text{INR})$ $- 0,687 \times \text{Log}_e (\text{albuminy g/dl})$ $+ \text{stała}^1$	Wynik należy pomnożyć przez 10 i zaokrąglić do najbliższej wartości całkowitej. Punkcja >33 jest wskazaniem do pilnej transplantacji wątroby

¹ Stała: = 0,436 gdy pacjent jest w wieku <1 roku życia; =0,667 gdy pacjent ma niedobór wzrostu (<2 odchylenia standardowe).

przerwy w podaży osocza. Kryteria mogą różnić się w zależności od wieku pacjentów lub przyczyny wywołującej ONW. W kwalifikacji do przeszczepienia wątroby w ONW można stosować kryteria grupy londyńskiej z King's College Hospital (Tabela 1) lub grupy paryskiej Villejuif, nazwane kryteriami Clichy (Tabela 2).

Oprócz kryteriów King's College i kryteriów Clichy powszechnie stosowane są skale oceny pilności transplantacji wątroby opracowane w 2002 roku przez amerykańską organizację zajmującą się alokacją narządów (UNOS – United Network for Organ Sharing) [7]. Skale te oddzielne dla pacjentów w wieku >12 roku życia (MELD) i wieku poniżej 12 roku życia (PELD) mają zastosowanie także dla pacjentów z ONW (Tabela 3). Wzory do obliczania wartości MELD i PELD dostępne są na stronie internetowej www.unos.org/resources.

Komentarz

Pacjenci z ONW powinni być leczeni w ośrodkach dysponujących możliwością przeszczepienia wątroby. W okresie oczekiwania na narząd wskazane jest stosowanie różnych metod usuwania gromadzących się w organizmie toksyn (w tym m.in. tzw. dializy albuminowej, ang. *Molecular Absorbent Regenerating System – MARS*). Skale kwalifikujące pacjenta do przeszczepienia wątroby zawierają parametry umożliwiające szybką, szczegółową i powtarzalną co kilka godzin ocenę stanu pacjenta. Dzięki nim stan pacjenta może być często weryfikowany (ostatni raz krótko przed przystąpieniem do transplantacji pod kątem spełniania kryteriów kwalifikacji do przeszczepienia narządu) co może mieć znaczenie dla podejmowania decyzji terapeutycznych.

Zarówno kryteria King's College, oraz kryteria Clichy zostały opracowane dla grupy chorych, wśród których były również dzieci, ale nie był to materiał wyłącznie pediatryczny. Kryteria Clichy dotyczą chorych z ONW w przebiegu ostrego wirusowego zapalenia wątroby (WZW) Skala MELD znajduje zastosowanie w ocenie pilności wątroby u nastolatków >12 roku życia oraz dorosłych. Skala PELD w ostrej niewydolności wątroby była oceniana głównie w grupie dzieci z ONW na tle WZW typu A.

Piśmiennictwo:

1. Boroń-Kaczmarek A: Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. red. Szczeklik A: Medycyna Praktyczna Kraków, 1044–46

2. Squires RH Jr: Acute liver failure in children. *Semin Liver Dis*, 2008; 28: 153–66
3. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP: Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis*, 1986; 6: 97–106
4. O'Grady JG, Aleksander CJ, Hayllar KM, Williams R: Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*, 1989; 97: 439–45
5. Bismuth H, Samuel D, Castaing D i wsp.: Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg*, 1995; 222: 109–19
6. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P i wsp.: Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl*, 2005; 11: 441–48
7. Zaman MB, Hoti E, Qasim A, Maguire D i wsp.: MELD score as a prognostic model for listing acute liver failure patients for liver transplantation. *Transplant Proc*, 2006; 38: 2097–98
8. Sanchez MC, D'Agostino DE: Pediatric end-stage liver disease score in acute liver failure to assess poor prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012; 54: 193–96

Torbiele dróg żółciowych

Ludmiła Bacewicz, Przemysław Maruszewski

Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

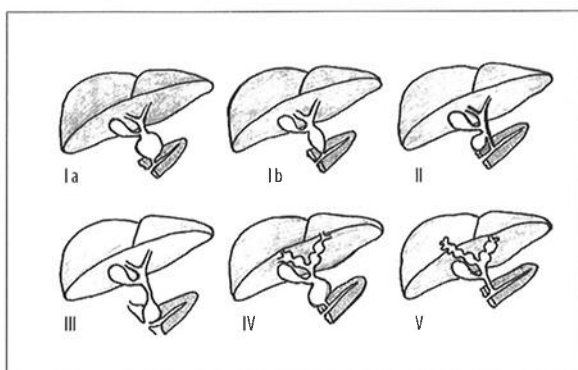
Wprowadzenie

Torbielowate poszerzenie dróg żółciowych jest rzadką wadą wrodzoną, ale bardzo ważną przyczyną żółtaczki i/lub bólów brzucha u dzieci. Częstość występowania tej wady waha się od 1:25000 do 1:40000 żywych urodzeń z przewagą dziewczynek (4:1) [1–3]. Objawy kliniczne torbieli dróg żółciowych w 75% przypadków występują przed 16 rokiem życia, ale dzięki diagnostyce prenatalnej mogą być rozpoznawane już przed urodzeniem dziecka [4].

Przyczyny powstawania tej wady nie są znane. Jedna z teorii postuluje anatomiczną nieprawidłowość pod postacią wysokiego połączenia przewodu żółciowego wspólnego z trzustkowym z długim wspólnym kanałem. Jest to opisywane w ponad 80% przypadków torbieli dróg żółciowych [1–4]. Powikłania torbieli dróg żółciowych to: zapalenie trzustki i/lub zapalenie dróg żółciowych, kamica przewodów żółciowych i/lub trzustkowych, wtórna żółciowa marskość wątroby, a także nowotwory dróg żółciowych i trzustki [1–5].

Tabela 4. Podział torbieli dróg żółciowych ze względu na kształt i lokalizację.

Typ	Opis torbieli
I	– Torbielowate (I a) – Wrzecionowate (I b)
II	– Uchyłkowe
III	– Choledochociele
IV	– Mnogie torbiele zewnętrzne i wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (IV a) – Mnogie torbiele wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (IV b)
V	– Torbiele (pojedyncze lub mnogie) wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych

**Rycina 1.** Klasyfikacja torbieli dróg żółciowych.

Skale używane do opisu torbieli dróg żółciowych

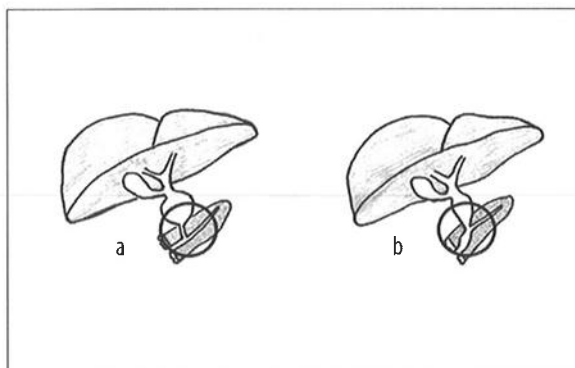
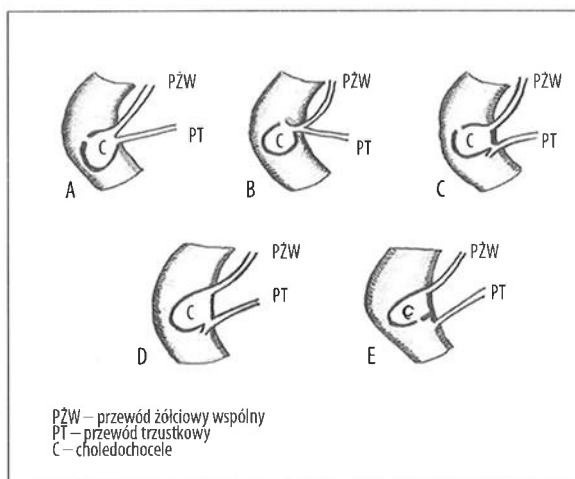
Pierwsza kliniczna klasyfikacja torbieli dróg żółciowych opracowana już w 1852 roku, ma znaczenie historyczne. Aktualnie stosowana kliniczna klasyfikacja torbieli dróg żółciowych była zaproponowana przez Alonso-Lej i wsp. [6] w 1959 roku. Oryginalna skala zawierała jedynie opis torbieli wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. W 1977 r. Todani i wsp. [7] rozszerzyli oryginalną skalę o torbiele wewnątrzwątrobowe (Tabela 4). Wygląd poszczególnych typów torbieli przedstawia Rycina 1.

Wewnątrzwątrobowa torbielowatość dróg żółciowych przebiegająca z włóknieniem wątroby i nadciśnieniem wrotnym opisywana jest jako zespół Carolli'ego [8].

Najczęstszym typem torbieli są postaci torbielowate i wrzecionowate. Stanowią one 73–80% wszystkich przypadków. Najrzadszymi postaciami torbieli są typ III (choledochociele) i IV b (mnogie torbiele wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych) [1–4,6,7].

Część klasyfikacji uwzględnia nieprawidłowości połączenia przewodu trzustkowego i żółciowego wspólnego w najczęściej spotykanych postaciach – torbielowatej i wrzecionowatej [2] (Rycina 2).

Właśnie te postaci torbieli zawsze współistnieją z anomalią połączenia przewodu trzustkowego i żółciowego wspólnego z długim wspólnym kanałem. W pozostałych postaciach tych nieprawidłowości nie stwierdza się. W typie I a (torbielowaty)

**Rycina 2.** Rodzaje połączenia przewodu żółciowego i trzustkowego.**Rycina 3.** Rodzaje choledochociele wg Kagiya i Schulz [9,10].

przewód żółciowy wspólny w części obwodowej zazwyczaj jest zwężony i łączy się z przewodem trzustkowym pod prawidłowym kątem. W typie I b (wrzecionowaty) przewód żółciowy wspólny łączy się z przewodem trzustkowym również pod prawidłowym kątem, ale zazwyczaj z poszerzeniem wspólnego przewodu trzustkowo-żółciowego.

Bardzo rzadką postacią torbieli dróg żółciowych jest choledochociele. Jest ono niezwykle ważne z klinicznego punktu widzenia, ponieważ jest to jedyna postać torbielowatości dróg żółciowych, którą leczy się metodą endoskopowego otwarcia lub częściowego usunięcia. Klasyfikację i wygląd choledochociele wg Kagiya i Schulz [9,10] przedstawiają Tabela 5 i Rycina 3.

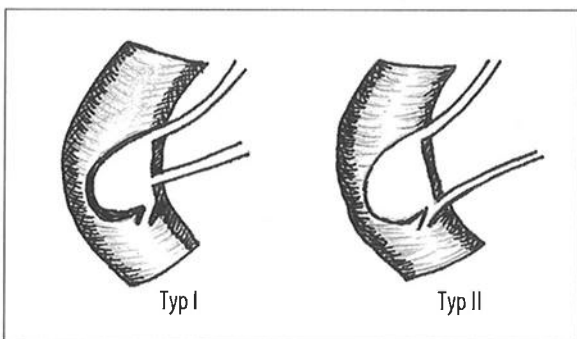
W celu opisanego anatomicznych postaci choledochociele u pacjentów, którzy byli poddani ECPW Ohtsuka i wsp. [11] zaproponowali podział choledochociele na 2 typy. Typ I przypomina poszerzony wspólny kanał, do którego otwierają się zarówno przewód żółciowy wspólny, jak i trzustkowy. W typie II przewód trzustkowy drenuje się do krótkiego wspólnego kanału (Rycina 4).

Komentarz

Przedstawione powyżej klasyfikacje torbieli dróg żółciowych mają ogromne znaczenie dla opisu wady. Pozwalają bowiem na dokładne określenie postaci torbieli i ujednolicenie wyników w opracowaniach różnych autorów. Nie ma to jednak żadnego znaczenia klinicznego, ponieważ we wszystkich

Tabela 5. Rodzaje choledochocele wg Kagiya i Schulz [9,10].

Typ	Opis
A	Przewód żółciowy wspólny kończy się w torbieli, a torbiele drenuje się bezpośrednio do dwunastnicy przez otwór w ścianie choledochocele
B	Torbiele drenuje się do sąsiadującej wewnątrzściennej części przewodu wspólnego poprzez brodawkę Vatera
C	Przewód żółciowy wspólny kończy się w torbieli. Torbiele w części centralnej otwiera się do dwunastnicy. Ujście brodawki Vatera, które łączy się zarówno z przewodem trzustkowym jak i torbielą, znajduje się w obwodowej części torbieli z dala od przetoki
D	Taki sam, jak typ C, ale bez przetoki
E	Bardziej podobny do typu A, niż do typu B. Ujście przewodu trzustkowego znajduje się na obwodowej ścianie torbieli, niezbyt daleko od ściany torbieli i niezależnie od przewodu żółciowego wspólnego

**Rycina 4.** Anatomiczne postacie choledochocele wg Ohtsuka [11].

postaciach torbieli wskazane jest leczenie operacyjne – hepatoportoenterostomia metodą Roux-Y (usunięcie torbielowato poszerzonych dróg żółciowych i odtworzenie odpływu żółci przy pomocy wstawki z jelita czczego). Jedynie w przypadku bardzo rzadkiej postaci torbieli dróg żółciowych – choledochocele – leczeniem jest otwarcie lub marsupializacja torbieli od strony dwunastnicy metodą endoskopową. Pomimo dużej różnorodności postaci choledochocele jest to jedyna metoda lecznicza aktualnie stosowana.

Piśmiennictwo:

- Springer MD: Choledochal cysts. In: Surgery of the liver, bile ducts and pancreas in children (ER Howard, MD Stringer and PM Colombani, eds.) Ed. Arnold, 2002; 149–68
- Miyano T: Congenital biliary dilatation (choledochal cyst). In: Newborn Surgery (Prem Puri, ed.). Ed. Butterworth-Heinemann, 1996; 433–39
- Davenport M, Howard ER: Surgical disorders of the liver and bile ducts. In: Disease of the liver and biliary system in children (DA Kelly, ed.). Blackwell Science Ltd., 1999; 259–66
- Howell CG, Templeton JM, Weiner S i wsp.: Antenatal diagnosis and early surgery for Choledochal cyst. J Ped Surg, 1983; 18: 387–93
- Ono S, Tokiwa K, Iwai N: Cellular activity in the gallbladder of children with anomalous arrangement of the pancreatobiliary duct. J Ped Surg, 1999; 34: 962–66
- Alonzo-Lej F, Rever WB, Passagno DJ: Collective review: Choledochal cyst, with report of two and analysis of 94 cases. Surg Gynec Obstetr, 1959; 108: 1
- Todani T, Watanabe Y, Narasue M i wsp.: Congenital bile duct cysts: classification, operative procedures and review of 37 cases including cancer arising from choledochal cyst. Am J Surg, 1977; 134: 263–70
- Caroli J: Disease of intrahepatic bile ducts. Israel J Med Science, 1968; 4: 21–35

9. Kagiya S, Okazaki K, Yamamoto Y i wsp.: Anatomic variants of choledochoceles and manometric measurements of pressure in the celiac and orifice zone. Am J Gastroenterol, 1987; 82: 641–49

10. Scholz FJ, Carrera GF, Larsen CR: The choledochoceles – correlation of radiological, clinical and pathological findings. Radiology, 1976; 118: 25–28

11. Ohtsuka T, Inoue K, Ohuchida J i wsp.: Carcinoma arising in choledochoceles. Endoscopy, 2001; 33: 614–19

Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby

Dariusz M. Lebensztejn

Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Wprowadzenie

Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby (ang. *non-alcoholic steatohepatitis* – *NAFLD*) jest uważana za najczęstszą patologię wątroby zarówno u dorosłych jak i u dzieci. Choroba może przebiegać pod postacią izolowanego stłuszczenia wątroby (ang. *simple steatosis*), niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (ang. *non-alcoholic steatohepatitis* – *NASH*) a także może prowadzić do marskości czy nowotworu tego narządu. Ostateczne i pewne rozpoznanie *NAFLD* (a w szczególności *NASH*) oraz ocena zaawansowania procesu chorobowego wymaga wykonania biopsji wątroby. Jest to zawsze procedura inwazyjna, może wiązać się z ryzykiem wystąpienia powikłań a wynik badania patomorfologicznego wątroby zwykle nie zmienia postępowania terapeutycznego. W praktyce klinicznej rozpoznanie *NAFLD* najczęściej opiera się na stwierdzeniu podwyższonej aktywności aminotransferaz w surowicy i wykazaniu cech stłuszczenia narządu w badaniach obrazowych a także wykluczeniu innych przyczyn stłuszczenia wątroby: przewlekłych zakażeń HBV i HCV, schorzeń metabolicznych (np. choroba Wilsona, wrodzony niedobór alfa 1 antytrypsyny, mukowiscydoza), autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby, toksycznego wpływu leków [1,2].

Skale stosowane w ocenie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby

Dotychczas opracowano kilka półilościowych skal numerycznych służących głównie do oceny nasilenia aktywności zapalnej (ang. *grading*) i zaawansowania włóknienia (ang.

Tabela 6. Stopień aktywności martwiczo-zapalnej wg. Brunt i wsp. [3].

Stopień	Cechy morfologiczne
Stopień 1 – łagodny (ang. <i>mild</i>)	Stłuszczenie (ze zdecydowaną przewagą wielokropelkowego) obejmujące do 66% hepatocytów; sporadycznie widoczne zwyrodnienie balonowate hepatocytów w strefie 3; rozproszone, pojedyncze śródzrazikowe granulocyty wielopłatowe ± śródzrazikowe limfocyty; brak lub niewielkie przewlekłe zapalenie wrotne
Stopień 2 – umiarkowany (ang. <i>moderate</i>)	Stłuszczenie; wyraźne zwyrodnienie balonowate hepatocytów (głównie w strefie 3); śródzrazikowe granulocyty wielopłatowe, którym może towarzyszyć okołokomórkowe włóknienie dotyczące strefy 3; wrotne i śródzrazikowe przewlekłe zapalenie (łagodne lub umiarkowane)
Stopień 3 – zaawansowany (ang. <i>severe</i>)	Stłuszczenie dotyczące całego zrazika; znaczne zwyrodnienie balonowate hepatocytów (głównie w strefie 3); śródzrazikowe zapalenie w postaci rozproszonych granulocytów wielopłatowych, którym towarzyszą hepatocyty ze zwyrodnieniem balonowatym; przewlekłe zapalenie wrotne (łagodne lub umiarkowane)

Tabela 7. Stopień zaawansowania włóknienia (staging) wg. Brunt i wsp. [3].

Stopień	Cechy morfologiczne
Stopień 1	Włóknienie okołozatokowe/okołokomórkowe (strefa 3), ogniskowe lub rozległe
Stopień 2	Włóknienie okołozatokowe/okołokomórkowe (strefa 3) z ogniskowym lub rozległym włóknieniem okołowrotnym
Stopień 3	Włóknienie okołozatokowe/okołokomórkowe (strefa 3) i włóknienie wrotne z ogniskowym lub rozległym włóknieniem mostkującym
Stopień 4	Marskość

Tabela 8. Stopień stłuszczenia, aktywności zapalnej i zwyrodnienia balonowatego hepatocytów (ang. *NAFLD Activity Score – NAS*) i stopień zaawansowania włóknienia (staging) wg Kleintera i wsp. [4].

Cecha	Punktacja	Rozległość zmian
Stłuszczenie	0	<5%
	1	5–33%
	2	33–66%
	3	>66%
Zapalenie płacikowe	0	Brak ognisk
	1	<2 ogniska/200×
	2	2–4 ogniska/200×
	3	>4 ogniska/200×
Zwyrodnienie balonowate hepatocytów	0	Brak
	1	Kilka hepatocytów
	2	Wiele hepatocytów/dominujące zwyrodnienie
Włóknienie	0	Brak
	1	Okołozatokowe lub okołowrotne
	1A	Łagodne, strefa 3, okołozatokowe
	1B	Umiarkowane, strefa 3, okołozatokowe
	1C	Wrotne/okołowrotne
	2	Okołozatokowe i wrotne/okołowrotne
	3	Włókninie mostkujące
	4	Marskość

staging). Pierwszą stosowaną w praktyce klinicznej skalą była skala opracowana przez Brunt i wsp. [3] w 1999 roku (Tabela 6 i 7).

W 2005 roku Kleiner i wsp. [4] opracowali zasady półilościowej klasyfikacji morfologicznej NAFLD, która obecnie jest stosowana zarówno u dzieci jak i dorosłych.

Całkowita wartość indeksu aktywności (ang. *NAFLD activity score – NAS*) jest sumą punktacji stopnia stłuszczenia, zapalenia płacikowego i zwyrodnienia balonowatego hepatocytów i waha się od 0 do 8 punktów. NAS od 5 do 8 punktów potwierdza rozpoznanie NASH, natomiast NAS ≤ 2 punktów wyklucza to rozpoznanie. NAS wynoszący 3–4 punkty stanowi wartość graniczną (Tabela 8).

Komentarz

Stosowanie półilościowych skal numerycznych jest przydatne do prawidłowej oceny morfologicznej biopsatu wątroby. Ocena punktowa poszczególnych elementów wchodzących w skład NAS umożliwia rozpoznanie lub wykluczenie NASH, a więc jest przydatna do oceny progresji procesu chorobowego. Ponadto punktowa ocena umożliwia przeprowadzenie analizy statystycznej rozpoznania, porównanie badań pochodzących z różnych ośrodków a także oceny skuteczności farmakoterapii w ramach badań klinicznych.

Badanie morfologiczne wątroby może być jednak obarczone błędem związanym z doświadczeniem patomorfologa, niekiedy trudnością w uzyskaniu reprezentatywnego materiału biopsyjnego (ang. *sampling variability*) a także niewystarczającą powtarzalnością oceny (różnice śród- i międzyobserwacyjne) [5,6].

Piśmiennictwo:

1. Fassio E, Alvarez E, Dominguez N i wsp.: Natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeated liver biopsies. *Hepatology*, 2004; 40: 820–26
2. Vajro P, Lenta S, Socha P i wsp.: Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012; 54: 700–13
3. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM i wsp.: Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*, 1999; 94: 2467–74
4. Kleiner DE, Brunt EM, Natta MV i wsp.: Design and validation of histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2005; 41: 1313–21
5. Ratzliff V, Charlotte F, Heurtier A i wsp.: Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2005; 128: 1898–906
6. Merriman RB, Ferrell LD, Patti MG i wsp.: Correlation of paired liver biopsies in morbidly obese patients with suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2006; 44: 874–80

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby

Małgorzata Woźniak

Klinika Gastroenterologii Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania
Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Wprowadzenie

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (AZW) to postępująca choroba wątroby, spowodowana zaburzeniami procesów immunoregulacji, w której zasadniczą rolę odgrywa genetycznie zdeterminowany defekt czynności supresorowej limfocytów T. W klasycznej postaci dominuje haplotyp HLA A1 B8 DR3 lub DR4. Objawy kliniczne są bardzo różnorodne i mało charakterystyczne. U 40% obserwuje się ostry początek choroby, szczególnie u osób młodych. AZW charakteryzowane jest poprzez zmiany histopatologiczne: nacieki zapalne złożone z limfocytów i plazmocytów w przestrzeniach wrotnych z obrazem tzw. „martwicy kęsowej”, serologicznie poprzez obecność w surowicy autoprzeciwciał i biochemicznie poprzez podwyższone stężenie gamma-globulin i selektywnie IgG. AZW dotyczy przede wszystkim płci żeńskiej, występuje zarówno u dzieci jak i dorosłych. Cechuje się na ogół dobrą odpowiedzią na leczenie.

Skale stosowane w autoimmunizacyjnym zapaleniu wątroby

Pierwsze próby standaryzacji nomenklatury, ustalenia kryteriów i metod diagnostycznych dla chorób wątroby datuje się od roku 1968 (*Fogarty International Center*). Kolejne lata obfitowały w spotkania ekspertów odbywające się w celu usystematyzowania strategii diagnostycznej w AZW (*Fogarty 1976, Toronto 1988, Chianciano-Terne 1989, Brighton 1992*). Ostatecznego podsumowania dokonano na Kongresie w Chicago w 1998r. gdzie opracowano system punktowy dla „pewnego” i „prawdopodobnego” rozpoznania AZW [1]. Dane kliniczne, badania laboratoryjne obraz histopatologiczny stopniuje się zgodnie z ich przypuszczalnym znaczeniem dla ustalenia diagnozy, a następnie sumuje punkty przed i po leczeniu glikokortykosteroidami (Tabela 9). Wobec znacznej liczby danych potrzebnych do ustalenia rozpoznania AZW Międzynarodowa Grupa Ekspertów IAIHG w 2008r. opracowała uproszczony system punktowy dla diagnozy AZW (Tabela 10) [2].

Komentarz

Zastosowanie systemów punktowych w AZW ma dużą przydatność diagnostyczną, skutkuje to szybszym ustaleniem rozpoznania, umożliwia określenie wariantów AZW, ich podobieństwa do klasycznej postaci, oraz określenie stopnia wzajemnego zróżnicowania. Niekiedy przybliża rozpoznanie tzw. zespołów nakładania (ang. *overlap syndrom*) (AZW/PBC, AZW/PSC), czy diagnozę tzw. zespołu z pogranicza (ang. *autoimmune cholangitis – AC*). Posługiwanie się skalami punktowymi poprzez szybszą diagnozę ma zasadniczy wpływ na podejmowanie decyzji terapeutycznych, szybsze wdrożenie leczenia a tym samym poprawę rokowania w AZW. Uproszczony system punktowy opracowany w 2008 r. ze względu na możliwości zastosowania w większej ilości ośrodków jest tym samym bardziej przydatny, nie wymaga bowiem wykonywania często skomplikowanych i drogich badań.

Doświadczenie i codzienna praktyka lekarska pokazały, iż zastosowanie bardziej rozbudowanego, szczegółowego systemu punktowego z 1998 r. jest w wielu ośrodkach niewykonalne. Nie zawsze istnieją możliwości przeprowadzania badań np. genetycznych czy rzadziej serologicznych. Nie wszystkie ośrodki dysponują opinią doświadczonego patomorfologa,

Tabela 9. Diagnostyczny system punktowy w AZW. Pewne rozpoznanie AZW gdy suma punktów przed leczeniem jest większa niż 15 a po leczeniu większa niż 17. Suma punktów w przedziale 10–15 przed leczeniem oraz 12–17 po leczeniu oznacza prawdopodobne rozpoznanie AZW.

Parametry	Punkty	Parametry	Punkty
Płeć żeńska	+2	HLADR3 lub DR4	+1
FA/ASPAT lub ALAT		Leki hepatotoksyczne	
<1,5	+2	Wywiad pozytywny	-4
1,5–3,0	0	Wywiad negatywny	+4
>3,0	-2		
γ-globuliny lub IgG ponad normę		Spożycie alkoholu	
>2	+3	<25 g/d	+2
1,5–2,0	+2	>60 g/d	-2
1,0–1,5	+1		
<1,0	0		
Autoprzeciwciała ANA, SMA, LKM1		Histopatologia	
>1:80	+3	Zapalenie zrazikowe lub martwica mostkowa	+3
1:80	+2	Dominacja limfocytów	+1
1:40	+1	Rozetki	+1
<1:40	0	Żadne z powyższych	-5
AMA	-4	Zmiany w przewodach żółciowych	-3
Inne	+2	Inne zmiany	-3
Markery wirusowe		Inne choroby z autoagresji	+2
Dodatnie	-3		
Ujemne	+3		
		Odpowiedź na terapię:	
		Całkowita	+1
		Nawrót	+3

Tabela 10. Uproszczony punktowy system diagnostyczny w AZW. 6 punktów oznacza prawdopodobne a 7 lub więcej punktów oznacza pewne rozpoznanie AZW.

Parametry	Punkty
ANA lub SMA w mianie >1:40	+1
ANA lub SMA w mianie >1:80	+2
LKM1 w mianie >1:40	+2
Obečne SLA	+2
IgG	
> normy lub norma	+1
Przekracza normę >10%	+2
Histopatologia	
Zmiany mogące występować w AZW	+1
Zmiany typowe w AZW	+2
Wykluczenie innych przewlekłych zapaleń wątroby: wirusowych, choroby Wilsona, niedobór alfa 1 antytrypsyny	+2

¹ Maksymalna ilość punktów za obecne p/ciała =2.

a ocena histopatologiczna bioptatów wątroby jest kluczowa i może dodać lub odjąć aż 3 punkty. Skala punktowa w AZW ma również ograniczenia dotyczące pacjentów pediatrycznych. Przewiduje oznaczenia miana przeciwciał uznanych za diagnostyczne od rozcieńczenia >1:40, chociaż powszechnie wiadomo, że u dzieci już miano 1:20, a nawet 1:10 w przypadku LKM1+ uznane jest za patognomoniczne dla AZW

[3]. Należy również pamiętać, że podwyższone stężenia fosfatazy alkalicznej w pediatrii może być związana z procesem wzrastania nie chorobą. Podobnie uwzględnienie w punktacji spożycia alkoholu powoduje, że w pediatrii zastosowanie skali staje się problematyczne.

Piśmiennictwo:

1. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB i wsp.: International Auto-immune Group Report; review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*, 1999; 31: 929–38
2. Hennes EM, Zeniy M, Czaja AJ i wsp.: Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 2008; 48: 169–76
3. Fallatah HI, Akbar OA: Autoimmune hepatitis as a Unique Form of an Autoimmune Liver Disease: Immunological Aspects and Clinical Overview. *Autoimmune Dis*, 2012; 2012: 312817

Stwardniające zapalenie dróg żółciowych

Małgorzata Woźniak

Klinika Gastroenterologii Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Wprowadzenie

Stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC) jest przewlekłą chorobą wątroby o podłożu autoimmunizacyjnym, w której dochodzi do niszczenia dróg żółciowych wewnątrz i zewnątrzwątrobowych z następującą cholestazą. Utrzymujący

Tabela 11. Skala oceny zmian histologicznych w PSC.

Stadium zaawansowania	Charakter zmian patomorfologicznych
I	Powiększenie, obrzęk, włóknienie w obrębie przestrzeni wrotnych, nacieki złożone z komórek jednojądrzastych z obrazem martwicy łąkowej. Uszkodzenie pojedynczych przewodników żółciowych. Proliferacja międzyptacikowych przewodów żółciowych z obecnością komórek jednojądrzastych oraz granulocytów, naciek o niewielkim nasileniu
II	Poszerzenie przestrzeni wrotnych. Włóknienie okołowrotne
III	Włóknienie mostkujące. Przegrody włókniste
IV	Marskość

Tabela 12. Amsterdamska klasyfikacja zmian cholangiograficznych w PSC.

Stopień	Przewody żółciowe wewnątrzwątrobowe
I	Liczne zwężenia, przy prawidłowej średnicy lub minimalnym poszerzeniu przewodów żółciowych
II	Liczne torbielowate poszerzenia i zmniejszenie liczby odgałęzień
III	Widoczne wyłącznie centralne przewody żółciowe, z „wystrzyżeniem” bocznych odgałęzień
Stopień	Przewody żółciowe zewnątrzwątrobowe
I	Nieregularny zarys przewodów bez przewężeń
II	Odcinkowe zwężenia
III	Zwężenie występujące na prawie całej długości przewodów
IV	Bardzo nieregularny zarys przewodu żółciowego z uchyłkowatymi uwypukleniami

się odczyn zapalny prowadzi do włóknienia i przebudowy marskiej narzędu. Kryteria diagnostyczne biorą pod uwagę: objawy kliniczne, obecność autoprzeciwciał w surowicy p-ANCA (p/ciała p/neutrocytom). Diagnoza opiera się przede wszystkim na ocenie histopatologicznej z obrazem obliteracji wokół przewodów żółciowych co prowadzić może do ich zaniku. Ważne miejsce w procesie diagnostycznym zajmują badania obrazujące drogi żółciowe metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic rezonans cholangio pancreatography – MRCP*) lub metodą endoskopową (ang. *endoscopic retrograde cholangio pancreatography – ERCP*). Pokazują one charakterystyczne cechy: nierówność ścian dróg żółciowych, odcinkowe przewężenia i poszerzenia, zmiany mogą mieć charakter ciągły lub odcinkowy.

Skale stosowane w pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych

Dla ułatwienia opisu zmian w PSC opracowano skalę oceniającą zmiany histopatologiczne [1], w której wyróżniono 4 stadia choroby (Tabela 11). Opracowano też skalę oceniającą cholangiogram uzyskany przy pomocy MRCP lub ERCP. Skala ta określana jako kryteria amsterdamskie zmian w cholangiogramie [2] oddzielnie ocenia zmiany wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych drogach żółciowych (Tabela 12).

PSC może szybko prowadzić do marskości wątroby. W Klinice Mayo opracowano matematyczny model przeżycia pacjentów chorujących na PSC będący jednocześnie kryterium do transplantacji wątroby [3]. Podobnie jak dla PBC skala ta opiera się na badaniach nieinwazyjnych, dostępnych

Tabela 13. Matematyczny model przeżycia pacjentów chorujących na PSC wg Mayo. Wynik mniejszy lub równy 0 oznacza małe ryzyko zgonu, wynik w zakresie 0–2 oznacza średnie ryzyko zgonu, a wynik równy lub większy niż 2 oznacza wysokie ryzyko zgonu w przebiegu PSC.

$$R = 0.03 \times \text{wiek (lata)} + 0.54 \times \log_e(\text{bilirubina całkowita mg/dl}) - 0.84 \times \log_e(\text{albuminy (g/dl)}) + 0.54 \times \log_e(\text{ASPART IU/L}) + 1,24 \times \text{krwawienie z żylaków przełyku (tak = 1, nie = 0)}$$

w każdym ośrodku (Tabela 13). Kalkulator do obliczenia znajduje się na stronie: <http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel1.html>.

Komentarz

Biopsja wątroby jest badaniem inwazyjnym i jest związana z ryzykiem powikłań. Pobierany fragment wątroby jest niekiedy zbyt mały i niemiernodajny lub nie zawiera w sobie zmian charakterystycznych dla PSC obecnych w innych miejscach miąższu wątroby. W przypadku podejrzenia PSC biopsja wątroby nie jest obligatoryjna ale jej wykonanie jest przydatne i uzasadnione wówczas kiedy obraz kliniczny i cholangiogram nie są jednoznaczne i istnieje podejrzenie zmian w początkowym odcinkach dróg żółciowych (ang. *small duct PSC*) lub podejrzenie występowania zespołu nakładania (ang. *overlap syndrom*). Zmiany w cholangiogramie oceniane zarówno w MRCP jak i ECPW dają dużą pewność rozpoznania PSC.

Czułość i swoistość MRCP w porównaniu do ECPW w rozpoznaniu PSC jest zbliżona i wynosi odpowiednio 80–90% i 85–99% oraz 89–96% i 80–100%. Zaletą MRCP jest niewątpliwie jego nieinwazyjność i bezpieczeństwo. Pozwala zobrazować drogi żółciowe położone dystalnie od odcinków o bardzo znacznym zwężeniu. W obu badaniach ocena mian cholangiograficznych jest bardzo przydatna również u chorych skapo i bezobjawowych z biochemicznymi cechami cholestazy. Pozwala na postawienie rozpoznania, ocenę miejsca zmian oraz ich zaawansowania. Określa wskazania do ewentualnej interwencji endoskopowej: poszerzenie zwężeń, sfinkterotomia, czy w przypadku podejrzenia zmian nowotworowych wskazania do pobrania materiału do oceny histopatologicznej. Z tych powodów skale oparte na cholangiogramie mają przewagę nad skalami patomorfologicznymi oceniającymi stopień PSC.

Model określający ryzyko zgonu u pacjentów z PSC opracowany w Mayo Clinic jest przydatny w ocenie rokowania, przewidywaniu przebiegu choroby, stosowanie go pozwala na wybór odpowiedniego momentu do kwalifikacji pacjenta do LTx. Model oparty jest na prostych i powtarzalnych parametrach możliwych do uzyskania we wszystkich warunkach. Model nie uwzględnia jednak innych parametrów (np. zaburzeń krzepnięcia), które mogą mieć wpływ na naturalny przebieg choroby i związane z tym ryzyko zgonu.

Piśmiennictwo:

1. Ludwig J: Surgical pathology of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Am J Surg Pathol*, 1989; 43–49
2. Majoie CBLM, Reenders JAWJ, Sanders JB i wsp.: Primary sclerosing cholangitis; a modified classification of cholangiographic findings. *AJR*, 1991; 157: 495–97
3. Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH i wsp.: W revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc*, 2000; 75: 688–94

Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Małgorzata Woźniak

Klinika Gastroenterologii Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania
Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Tabela 14. Klasyfikacje histopatologiczne zmian obserwowanych w PBC.

Stopień	Klasyfikacja PBC wg Ludwiga [1]	Klasyfikacja PBC wg Sheuera [2]
I	Zapalenie ograniczone do przestrzeni wrotnych	Zapalenie w przestrzeniach wrotnych z destrukcją wewnątrzrzazikowych dróg żółciowych. Zmiany mogą być ogniskowe z uszkodzaniem tylko segmentów dróg żółciowych i tworzeniem ziarninaków nabłonkowych, nazywanych kwitnącymi zmianami w przewodach żółciowych, które są niemalże patognomoniczne dla PBC (zmiany takie nie są częstym znaleziskiem patomorfologicznym, gdyż występują zwykle we wczesnym stadium choroby)
II	Wrotne i okołowrotne zapalenie bez tworzenia przegród włóknistych ani martwicy mostkującej	Martwica kęsowa z naciekami zapalnymi mięszu wątroby. Destrukcja przewodów żółciowych z widoczną proliferacją przewodów żółciowych
III	Włóknienie rzazików i/lub martwica mostkująca	Przegrody włókniste i martwica mostkująca ale bez guzków regeneracyjnych
IV	Marskość	Marskość z obecnością guzków regeneracyjnych

Wprowadzenie

Pierwotna żółciowa marskość wątroby (PBC) jest przewlekłą chorobą wątroby o podłożu autoimmunizacyjnym, w której zmiany dotyczą wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych i prowadzą do cholestazy, marskości oraz niewydolności narządu. Choroba dotyczy głównie płci żeńskiej i nie występuje u dzieci. Diagnoza w PBC oparta jest na ocenie:

1. objawów klinicznych (świąd, zmęczenie), badań biochemicznych (wykładniki cholestazy);
2. obecności w surowicy przeciwciał przeciwmitochondrialnych AMA;
3. charakterystycznych zmianach morfologicznych w biopsji wątroby (choć wykonanie biopsji wątroby nie jest obligatoryjne).

Rozpoznanie jest prawdopodobne kiedy są spełnione 2 z 3 kryteriów i pewne jeśli spełnione są wszystkie z powyższych.

Skale stosowane w pierwotnej marskości żółciowej

Ludwig i wsp. [1] i Sheuer i wsp. [2] opracowali własne skale służące do obiektywizacji opisu zmian stwierdzanych u pacjentów z PBC (Tabela 14).

W PBC – podobnie jak w AZW – opracowano skalę punktową, która pozwala postawić lub wykluczyć rozpoznanie PBC [3] na podstawie licznych parametrów klinicznych, biochemicznych i immunoserologicznych a dodatkowo uwzględnia także badania genetyczne i histopatologiczne (Tabela 15).

Analogicznie jak dla PSC w Klinice Mayo opracowano matematyczny model przeżycia pacjentów chorujących na PBC będący jednocześnie kryterium do transplantacji wątroby [4]. Skala ta opiera się na badaniach nieinwazyjnych, dostępnych w każdym ośrodku, a mianowicie monitorowaniu stężenia bilirubiny, albumin, długości czasu protrombinowego, obecności lub braku obwodowych obrzeków oraz wieku chorego (Tabela 16). Kalkulator do obliczenia znajduje się na stronie: <http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel1.html>. Po obliczeniu punktacji kalkulator wyznacza prawdopodobieństwo przeżycia bez transplantacji wątroby w ciągu kolejnych siedmiu lat.

Tabela 15. Diagnostyczny system punktowy w PBC. Pewne rozpoznanie PBC można postawić u pacjenta z wynikiem >17 punktów (lub >12 punktów bez uwzględnienia dodatkowych parametrów. Prawdopodobne rozpoznanie PBC jest u pacjentów z wynikiem 9–17 (lub 6–12 bez uwzględnienia dodatkowych parametrów).

Kategoria		Czynnik		Punkty
Płeć		Żeńska		+2
Stosunek fosfatazy alkalicznej do ALAT	>3			+3
	2,0–3,0			+2
	1,0–2,0			+1
	0,5–1,0			0
	<0,5			–1
Stężenie IgM w surowicy powyżej normy	>2,0			+3
	1,5–2,0			+2
	1,0–1,5			+1
	<1,0			0
Stężenie całkowitego cholesterolu powyżej normy	>1,0			+1
	<1,0			0
AMA, AMA-M2 (metodami IF lub ELISA)	Dodatnie			+5
	Ujemne			–3
Markery zakażeń wirusowych	HBsAg			–1
	AntyHCV lub HCV-RNA			–1
	Inne zakażenia wirusowe			–1
	Wykluczone zakażenia wirusowe			+3
Niedawne przetoczenia krwi lub leków	Tak			–2
	Nie			+1
Spożycie alkoholu (g dziennie)	Kobiety	<25	Mężczyźni	+2
		25–40		0
		40–60		–1
		>60		–2
Choroby immunologiczne	PBC u krewnych do drugiego stopnia pokrewieństwa			+2
	Choroby autoimmunizacyjne u pacjenta lub krewnych I o pokrewieństwa			+1
Dodatkowe parametry				
Cechy histopatologiczne	Przewlekłe destrukcyjne zapalenie dróg żółciowych			+10
	Ziarniniaki nabłonkowe			+5
	Stosunek liczby przewodów żółciowych do liczby tętnic w przestrzeni wrotnej < 0,8			+5
	Proliferacja przewodów żółciowych z naciekami komórek plazmatycznych			+2
	Ogniskowa martwica (>5/zrazik)			+1
	Cechy sugerujące inne rozpoznanie			–2
				–2
Badania obrazowe	Stłuszczenie wątroby			–1
	Kamica pęcherzyka żółciowego lub dróg żółciowych			–3
	Zwężenie dróg żółciowych			–10
Przeciwciała ACA, SS-A, SS-B	Dodatnie			+2
	Ujemne			0
HLA DR8	Dodatnie			+1

Tabela 16. Matematyczny model przeżycia pacjentów chorujących na PBC wg Mayo.

R =	$0,871 \times \text{Log}(\text{bilirubina mg/dl})$ $- 2,53 \times \text{Log}(\text{albuminy g/dl})$ $+ 0,039 \times \text{wiek w latach}$ $+ 2,38 \times \text{log}(\text{czas protrombinowy sek})$ $+ 0,859 \times \text{obrzęki w skalo 0–0,6–1}$
-----	---

Komentarz

Stopniowanie zmian w preparatach histopatologicznych przybliża rozpoznanie i pozwala na ocenę zaawansowania zmian, co wpływa na rokowanie u pacjentów z PBC. Ograniczenia przydatności skali histopatologicznej oceny PBC wynikają z trudności w pobraniu miarodajnego fragmentu wątroby a sama biopsja jest związana z ryzykiem powikłań.

Skala punktowa pozwala szybko i precyzyjnie postawić rozpoznanie a w wątpliwych przypadkach z dużym prawdopodobieństwem przybliżyć się do diagnozy. Ograniczeniem jest mnogość parametrów, które muszą być oceniane. Większe ograniczenia występują wówczas jeśli istnieje konieczność wykonania biopsji wątroby (podobne jak w innych skalach histopatologicznych) czy wykonanie badań genetycznych i immunoserologicznych, które są drogie i nie wszystkie ośrodki mają możliwość ich wykonania.

Klasyfikacja zaawansowania niewydolności wątroby z Mayo ma zastosowanie wyłącznie u pacjentów z PBC, u których najważniejszym wskaźnikiem prognostyczno-rokowniczym jest stężenie bilirubiny w surowicy krwi. Narastanie stężenia bilirubiny powinno być sygnałem do przygotowania chorego do kwalifikacji do przeszczepu wątroby. Roczne przeżycie po przeszczepieniu wynosi ok. 80%, a pięcioletnie ponad 60%. Transplantacja wątroby może być konieczna przy uporczywym, nie poddającym się świadcze skóry (pogarszająca się jakość życia), ale ten parametr nie jest uwzględniony w klasyfikacji.

Piśmiennictwo:

1. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS: Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch*, 1978; 379: 103–12
2. Scheuer P: Primary biliary cirrhosis. *Proc R Soc Med.*, 1967; 60: 1257–60
3. Yamamoto K, Terada R, Okamoto R i wsp.: A scoring system for primary biliary cirrhosis and its application for variant forms of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol*, 2003; 38: 52–59
4. Dicson ER, Grambsch PM, Fleming TR i wsp.: Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology*, 1989; 10: 1–7

Alkoholowa choroba wątroby

Anatol Panasiuk

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Wprowadzenie

Alkoholowa choroba wątroby (ACW) jest uszkodzeniem wątroby wynikającym z nadmiernego spożywania alkoholu. Najczęściej przebiega pod postacią stłuszczenia, zapalenia lub marskości wątroby. O stopniu uszkodzenia wątroby decyduje czas spożywania alkoholu, dawka i rodzaj alkoholu oraz cechy indywidualne osoby nadużywającej alkoholu.

Skale stosowane w alkoholowej chorobie wątroby

W określeniu stopnia uszkodzenia wątroby zazwyczaj stosuje się skale Glasgow (ang. *Glasgow Alcoholic Hepatitis Score – GAHS*) [1], Maddreya (ang. *Maddrey's Discriminant Function – MDF*) [2], ABIC (ang. *Age, Bilirubin, INR, Creatinine*) [3] oraz Lille model [4]. W określeniu stopnia wydolności wątroby w alkoholowej chorobie wątroby mogą być używane pomocniczo również skale Child-Pugh oraz MELD [5]. Istnieją witryny internetowe do wyliczenia poszczególnych skali (<http://www.lillemodel.com>, www.mdcalc.com).

W skali Glasgow [1] ocenia się wiek oraz wartości 4 parametrów laboratoryjnych (Tabela 17). Zakres punktacji waha się pomiędzy 5 a 12 punktów. Wynik poniżej 9 punktów oznacza dobre rokowanie, a 87% chorych przeżywa 28 dni. U pacjentów z wynikiem równym lub wyższym niż 9 punktów ocenę należy powtórzyć po 6–9 dniach. Rokowanie u tych pacjentów jest złe. 28 dni przeżywa 47% pacjentów i istnieją u nich wskazania do leczenia glikokortykosteroidami lub pentoksyfiliną.

Tabela 17. Punktacja parametrów laboratoryjnych wg skali Glasgow [1].

Parametr/punkty	1	2	3
Wiek	<50	>50	–
WBC (10 ⁹ /l)	<15	>15	–
Mocznik (mmol/l)	<5	>5	–
Bilirubina (umol/l)	<125	125–250	>250
INR	<1.5	1,5–2,0	>2,0

Tabela 18. Formuły oceniające ciężkość alkoholowej choroby wątroby.

Formuła MDF	Formuła ABIC	Formuła Lille
4,6 × czas protrombinowy (s) + bilirubina (mg/dl)	0,1 × wiek + 0,08 × bilirubina (mg/dl) + 0,3 × kreatynina (mg/dl) + 0,8 × INR	3,19 – 0,101 × wiek + 0,147 × (albumina [g/l] w dniu 0) + 0,0165 × (różnica bilirubina całkowita w dniu 0 i 7 [umol/l]) – 0,206 × (niewydolności nerek ¹) – 0,0065 × (całkowita bilirubina w dniu 0 [umol/l]) – 0,0096 × (czas protrombinowy w dniu 0 [s])

¹ Niewydolność nerek: 0 – jeżeli nie występuje; 1 – jeżeli występuje.

Tabela 19. Interpretacja wyników skali ABIC określającej ciężkość alkoholowej choroby wątroby.

Grupa ryzyka	wynik	Przeżycie	
		9 dni	1 rok
Niska	<6,71	100%	97%
Umiarkowana	9	70%	64%
Wysoka	≥9	33%	25%

Tabela 20. Przydatność różnych klasyfikacji w ocenie stopnia ciężkości alkoholowego zapalenia wątroby [7]. Przewidywane przeżycie osób z ACW na podstawie zastosowania różnych skali prognostycznych (pole pod krzywą AUROC) [8].

Skala/punktacja	Stopień ACW		Odsetek przeżycia pacjentów			
	łagodna	Ciężka	30-dniowe	90-dniowe	6-miesięczne	1-roczone
Child-Pugh			0,53	0,47	0,55	0,50
MDF	<32	≥32	0,79	0,81	0,72	0,63
GAHS	<9	≥9	0,78	0,81	0,73	0,64
ABIC	<6,71	≥9	0,74	0,79	0,67	0,66
MELD	<21	≥21	0,84	0,85	0,74	0,64

W skali MDF [2] do klasyfikacji ciężkości alkoholowej choroby wątroby używa się formuły wykorzystującej wartość czasu protrombinowego i stężenia bilirubiny (Tabela 18). Wynik obliczeń poniżej 24 oznacza łagodną chorobę alkoholową, obciążoną śmiertelnością ok 15% w ciągu 3 m-cy. Wynik 24–31 to umiarkowana choroba alkoholowa wątroby, śmiertelność ok. 20%, w ciągu 3 m-cy. Pacjenci z wynikiem powyżej 31 mają ciężką alkoholową chorobę wątroby, ze śmiertelnością do 55% w ciągu 3 m-cy.

Klasyfikacja ABIC [3] również wykorzystuje wzór matematyczny w którym bierze się pod uwagę wiek pacjenta, stężenie bilirubiny, kreatyniny oraz wartość INR (Tabela 18). Ryzyko zgonu jest wprost proporcjonalne do wartości ABIC (Tabela 19).

Bardziej rozbudowanym modelem oceniającym rokowanie u pacjentów z ACW jest algorytm Lille [4] (Tabela 18). Pacjenci z wynikiem >0,45 nie odpowiadają na leczenie glikokortykosteroidami oraz mają 75% 6-cio miesięczną śmiertelność.

Komentarz

Skale pozwalają określić ciężkość postaci ACW oraz ryzyko zgonu pacjenta w przebiegu ACW. Szanse przeżycia pacjentów oceniane różnymi skalami za pomocą pola pod krzywą AUROC są zbliżone (Tabela 20) [7,8]. Skale umożliwiają identyfikowanie pacjentów o wysokim stopniu zagrożenia, którzy mogą wymagać zintensyfikowania terapii. Wzory matematyczne proponowane do oceny ACW wykorzystują proste i dostępne parametry laboratoryjne, jednak nie uwzględniają innych danych klinicznych ani chorób towarzyszących mogących pogarszać rokowanie u pacjenta.

Piśmiennictwo:

1. Forrest EH, Evans CDJ, Stewart S i wsp.: Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut*, 2005; 54: 1174–79
2. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS i wsp.: Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, 1978; 75: 193–99
3. Dominguez M, Rincón D, Abalde JG i wsp.: A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*, 2008; 103: 2747–56
4. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M i wsp.: The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*, 2007; 45: 1348
5. Dunn W, Jamil LH, Brown LS i wsp.: MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*, 2005; 41: 353–58
6. Palaniyappan N, Subramanian V, Ramappa V i wsp.: The utility of scoring systems in predicting early and late mortality in alcoholic hepatitis: whose score is it anyway? *Int J Hepatol*, 2012; 2012: 624675
7. Vazquez-Elizondo G, Bosques-Padilla FJ: Concise Review: Alcoholic Hepatitis. *Annals Gastroenterol Hepatology*, 2012; 3: 121–30
8. Forrest EH, Fisher NC, Singhal S, Brind A i wsp.: Comparison of the Glasgow alcoholic hepatitis score and the for the assessment of alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*, 2010; 105: 701–2

Tabela 21. System punktowy diagnostyki choroby Wilsona (min. suma punktów rozstrzygająca o rozpoznaniu – 4) [1,3].

Kryterium	Pkt.
Miedź w tkance wątrobowej ¹	
Norma (<50 µg/g)	–1
<5×GGN (50–250 µg/g)	1
>5×GGN (250 µg/g)	2
Barwienie rodaniną ²	
Brak	0
Obecne	1
Stwierdzenie mutacji	
Dwie mutacje	4
Jedna mutacja	1
Brak mutacji	0
Dobowe wydalanie Cu w moczu ³	
Norma (<50 µg/dobę – CGN)	0
1–2×GGN	1
>2×GGN	2
Prawidłowa lecz >5×GGN po penicilaminie	2
Stężenie ceruloplazminy ⁴	
Norma (>0,2 g/l)	0
0,1–0,2 g/l	1
<0,1 g/l	2
Pierścień KF	
Obecny	2
Brak	0
Objawy neurologiczne	
Zaawansowane	2
Łagodne	1
Brak	0
Anemia z ujemnym odczynem Coombsa	
Obecna	1
Brak	0

¹ Zawartość miedzi w tkance wątrobowej jest bardzo specyficznym testem w kierunku choroby Wilsona pod warunkiem, że u pacjenta nie obserwuje się znacznej cholestazy (fałszywie dodatnie wyniki w cholestazie);

² Gdy nie oznaczono zawartości Cu w tkance wątrobowej;

³ W chorobie Wilsona obserwuje się zwiększone wydalanie miedzi w moczu i znaczny wzrost wydalania miedzi w moczu po podaniu penicylaminy. Graniczne wartości wydalania miedzi są ustalone powyżej dwukrotnej górnej granicy normy – najczęściej na poziomie >100 µg/dobę. Ocena wydalania miedzi z moczem u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby jest niemiernodajna;

⁴ Prawidłowe stężenia ceruloplazminy wynoszą 20–35 mg/100 ml, lecz w chorobie Wilsona stężenie najczęściej spada poniżej 20 mg/dl a niekiedy poniżej 10 mg/100 ml (takie wartości są wysoce specyficzne dla rozpoznania). Prawidłowe stężenie ceruloplazminy nie wyklucza choroby Wilsona. Z drugiej strony nosiciele heterozygotyczni choroby Wilsona mogą mieć obniżone stężenie ceruloplazminy. Dlatego ceruloplazmina nie może być wykorzystywana jako test przesiewowy w chorobie Wilsona i jako badanie rozstrzygające o rozpoznaniu.

Tabela 22. Prognostyczna skala punktowa w ostrej niewydolności wątroby w przebiegu choroby Wilsona (suma punktów ≥ 11 oznacza złe rokowanie bez przeszczepienia wątroby).

Punkty	Bilirubina (umol/l)	INR	AST (U/l)	Leukocyty ($10^9/l$)	Albuminy (g/l)
0	0–100	0–1,29	0–100	0–6,7	>44
1	101–150	1,3–1,6	101–150	6,8–8,3	34–44
2	151–200	1,7–1,9	151–200	8,4–10,3	25–33
3	201–300	2,0–2,4	201–300	10,4–15,3	21–24
4	>300	>2,4	>300	>15,3	0–20

Choroba Wilsona

Piotr Socha

Klinika Gastroenterologii Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania
Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Wprowadzenie

Choroba Wilsona jest zaburzeniem metabolicznym dziedzicznym autosomalnie recesywnie (mutacja genu białkowego ATP wiążącego miedź – ATP7B zlokalizowana na chromosomie 13.) polegającym na upośledzonym wydzielaniu miedzi z hepatocytu do żółci i zaburzoną transporcie z ceruloplazminą. W wyniku tego błędu metabolicznego dochodzi do wtórnego gromadzenia miedzi w tkankach (głównie w wątrobie i ośrodkowym układzie nerwowym). Objawy wynikają z uszkodzenia wątroby lub ośrodkowego układu nerwowego. W postaci wątrobowej najczęściej stwierdza się: hepatomegalię (niekiedy ze splenomegalią), wzrost aktywności transaminaz, rzadziej ostrą niewydolność wątroby.

Skale stosowane w chorobie Wilsona

Poniżej zaprezentowano skale obiektywizujące rozpoznanie choroby Wilsona oraz ocenę rokowania i kwalifikacji pacjentów z chorobą Wilsona do przeszczepienia wątroby.

Diagnostyka choroby wątroby pod postacią zapalenia wątroby czy marskości opiera się na wykluczeniu innych przyczyn zapalenia wątroby (HBV, HCV, CMV), alkoholizmu u dorosłych, autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby, niedoboru alfa-1-antytrypsyny itp. Opracowano system punktowy podsumowujący cechy kliniczne i badania laboratoryjne wykorzystywane w diagnostyce choroby Wilsona – każda cecha lub badanie jest odpowiednio punktowane. Liczba punktów 4 lub więcej rozstrzyga o ostatecznym rozpoznaniu choroby Wilsona (Tabela 21). Czułość i swoistość takiego systemu rozpoznawania choroby Wilsona u dzieci jest oceniana na ponad 95%.

Pacjenci z chorobą Wilsona, nawet ze znacznymi zaburzeniami krzepnięcia i innymi cechami zdekompensowanej marskości wątroby potencjalnie mogą dobrze odpowiadać na leczenie farmakologiczne i dlatego nie powinno stosować się u nich ogólnie przyjętych kryteriów kwalifikacji do transplantacji wątroby. Z pewnością jednak należy zachować dużą ostrożność przy decydowaniu o odstąpieniu od przeszczepienia i np. pogarszanie się wykładników krzepnięcia w trakcie leczenia oraz wystąpienie encefalopatii powinno

skłaniać do ponownej oceny pacjenta i ponownego rozważenia decyzji o rodzaju stosowanego leczenia. Na podstawie bazy danych pacjentów King's College opracowano rokowniczą skalę punktową dla oceny wskazań do przeszczepienia wątroby w ostrej niewydolności wątroby w przebiegu choroby Wilsona – wartości punktowe od 11 pkt. mogą być uważane za wskazanie do przeszczepu wątroby (Tabela 22).

Komentarz

Zaletą skali diagnostycznej choroby Wilsona jest uwzględnienie różnych parametrów klinicznych i laboratoryjnych, co zwiększa możliwości postawienia prawidłowego rozpoznania. Zaletą skali oceniającej rokowanie i pilność leczenia transplantacyjnego jest jej oparcie na prostych i dostępnych powszechnie parametrach. Skala ta charakteryzuje się też wysoką czułością i swoistością.

Przy stosowaniu skali diagnostycznej dla choroby Wilsona należy pamiętać, że u pacjentów z cholestazą może dochodzić do podwyższenia stężenia miedzi w tkance wątrobowej. Nieprawidłowe zebranie dobowego moczu (niepełna zbiórka lub zbiórka do nieprawidłowego naczynia) może fałszować wynik dobowego wydalania miedzi z moczem. Oznaczenia zawartości miedzi w tkance wątrobowej podobnie jak badania molekularne nie są powszechnie dostępne.

W skali oceniającej pilność przeszczepienia wątroby nie uwzględniono parametrów klinicznych np. zaburzeń świadomości, które gdy występują wskazują na bardzo złe rokowanie.

Piśmiennictwo:

1. www.eurowilson.org
2. Eve A, Roberts EA, Schilsky ML: Diagnosis and treatment of Wilson Disease: An Update. *Hepatology*, 2008; 47: 2089–111
3. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W i wsp.: Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005; 3: 811–18
4. Dhawan A: Evaluation of the scoring system for diagnosis of Wilson's disease in children. *Liver Int*, 2005; 25: 680–81
5. Członkowska A, Gajda J, Rodo M: Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. *J Neurol*, 1996; 243: 269–73
6. Wiggelinkhuizen M, Tilanus ME, Bollen CW, Houwen RH: Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009; 29: 947–58
7. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P i wsp.: Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's Score for liver transplantation. *Liver Transpl*, 2005; 11: 441–48

Ocena histopatologiczna przewlekłego zapalenia wątroby

Joanna Cielecka-Kuszyk

Zakład Patologii Instytutu „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Wprowadzenie

Ocena histopatologiczna przewlekłego zapalenia wątroby, tj. zespołu zaburzeń czynności wątroby trwającego dłużej niż 6 miesięcy, polega na analizie zmian mikroskopowych w materiale pobranym najczęściej drogą biopsji gruboigłowej wątroby.

Skale używane do opisu histopatologii przewlekłego zapalenia wątroby

Pierwsze opisy zmian w biopsatach wątroby w formie klasyfikacji histopatologicznej zostały opublikowane przeszło 50

lat temu i polegały na postawieniu rozpoznania tzw. zmian przetrwałych (ang. *hepatitis persistens*), aktywnych postępujących (ang. *hepatitis activa*) i agresywnych (ang. *hepatitis activa aggressiva*) [1]. Jednakże ta klasyfikacja przewlekłych zapaleń wątroby okazała się niewystarczająca ze względu na specyfikę zmian zapalnych obserwowanych naprzemiennie z mniejszą lub większą aktywnością znajdujących się w różnych częściach zrazików i przestrzeni wrotnych. W kolejnych latach powstawały punktowe systemy oceny martwicy kęsowej i przesłowej, zmian martwiczo – zapalnych wewnątrzrazikowych, zmian zapalnych w przestrzeniach wrotnych z określeniem indeksu aktywności histologicznej (ang. *HAI – Histological Activity Index*). Stopień zaawansowania zmian stanowił odrębną skalę określaną jako stopień włóknienia [2–6] (Tabela 23).

Ze względu na ocenę histopatologiczną w dużym stopniu subiektywną z dużym rozrzutem punktacji pomiędzy indywidualnymi patomorfologami zaistniała tendencja do upraszczania skali oceny zmian mikroskopowych. Aktualnie najbardziej rozpowszechnione są klasyfikacje oparte na trzy lub czterostopniowej skali oceny zmian zapalnych bez

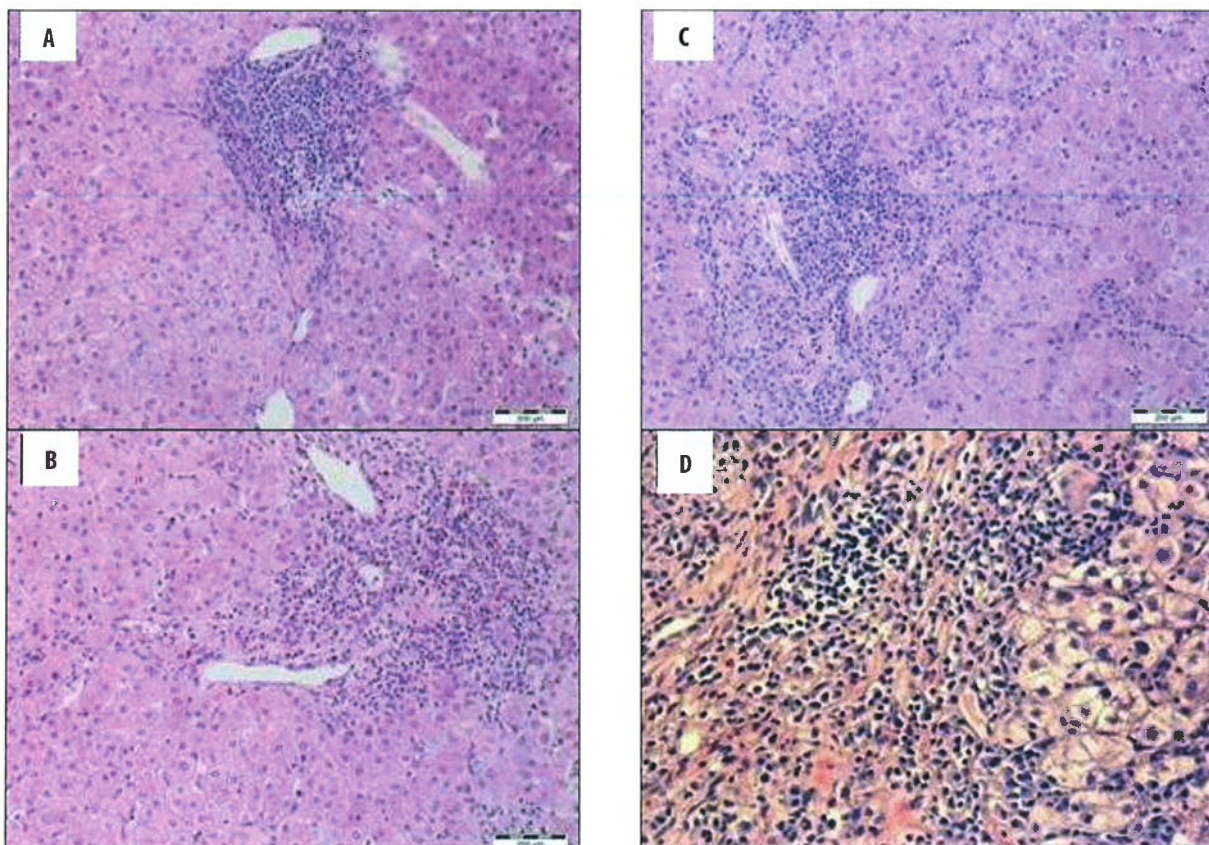
Tabela 23. Skale oceny histopatologicznej w przewlekłym zapaleniu wątroby i ich autorzy.

Rok publikacji	Autor	Sposób oceny histopatologicznej
1968	deGroote, Desmet	Hepatitis chronica: – persistens, – activa, – aggressiva, – lobularis
1983	Knodel	HAI: – zmiany martwiczo zapalne włóknienie: 1–22 pkt.
1991	Scheuer	– zmiany zapalne: 0–8 pkt. – włóknienie: 0–4 pkt.
1994	Chevalier	SSS ¹ = CLV ² 0 – normalna lub brak (marskość) 1 – gwiazdzista 2 – obrączkowata z pasmami w zraziku +PS ³ 1 – ogniskowe włóknienie 2 – rozlane włóknienie +PT ⁴ 1 – poszerzona bez mostków 2 – poszerzona z mostkami 3 – marskość +2(WSxNS) WS ⁵ : 1 – <6 mostków/10 mm 2 – >6 mostków/10 mm 3 – zmiany guzkowe NS ⁶ : 1 – cienkie lub niekompletne 2 – szerokie i luźna tkanka łączna 3 – bardzo szerokie i zbita tkanka łączna 4 – >2/3 biopsatu
1995	Ischak	HAI: – zmiany zapalne: 0–18 pkt. – włóknienie 0–6 pkt.
1995	Batts Ludwig	– zmiany zapalne: 0–4 pkt. – włóknienie: 0–4 pkt.
1996	METAVIR	– zmiany zapalne: 0–3 pkt. – włóknienie: 0–4 pkt.

¹ SSS – skala oceny włóknienia (ang. *septal sinusoidal space*); ² CLV – włóknienie w okolicy żyły centralnej zrazika (ang. *centrilobular vein*);

³ PS – włóknienie w okolicy okołozatokowej zrazika (ang. *perisinusoidal space*); ⁴ PT – włóknienie w okolicy przestrzeni wrotnej (ang. *portal tract*);

⁵ WS – pomiar szerokości mostka włóknistego (ang. *width of septa*); ⁶ NS – liczba mostków na 10 mm biopsatu wątrobowego (ang. *number of septa*).



Rycina 5. Aktywność zapalna (grading) oceniona w skali Batts i Ludwiga: (A) grading = 1, (B) grading = 2, (C) grading = 3, (D) grading = 4.

odrębnego podziału na martwicę kęсовą i ogniskową oraz odrębnie stosowanej czterostopniowej skali stopnia włóknienia [7]. W ocenie tej stosowane są następujące kryteria:

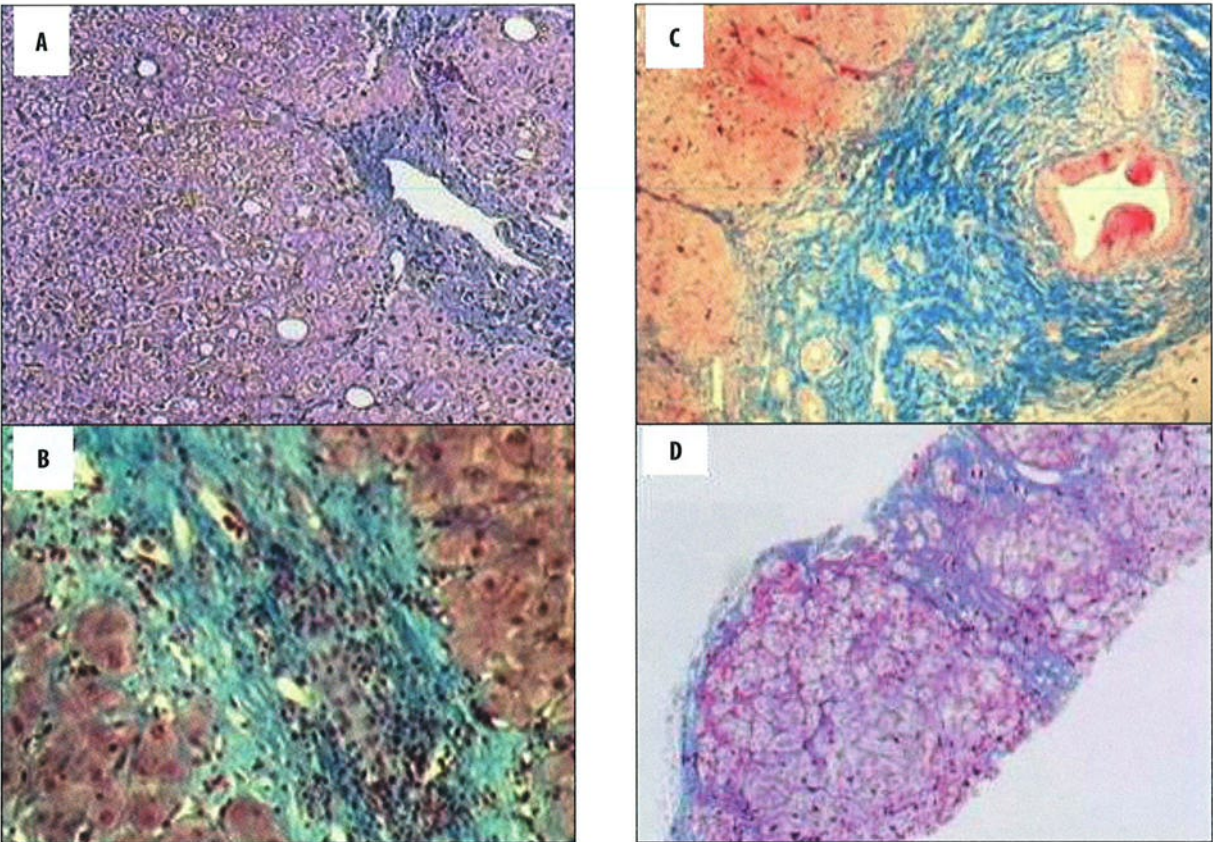
1. Brak aktywności zapalnej: zmiany ograniczone do przestrzeni wrotnych bez martwicy ogniskowej i kęсовой. Zmiany te odpowiadają indeksowi aktywności histologicznej HAI=0–3 (dawniej określane jako przewlekłe przetrwałe zapalenie wątroby, nieswoiste odczynowe zapalenie wątroby, przewlekłe zrazikowe zapalenie wątroby) (Rycina 5A);
2. Aktywność zapalna mała: małego stopnia martwica kęсовая i ogniskowa śródzrazikowa z niewielkim niszczeniem hepatocytów. Zmiany te odpowiadają indeksowi aktywności histologicznej HAI=4–8 (dawniej określane jako przewlekłe zrazikowe zapalenie wątroby, przewlekłe przetrwałe zapalenie wątroby o wyraźnej aktywności zapalnej, przewlekłe aktywne zapalenie wątroby o małej aktywności) (Rycina 5B);
3. Aktywność zapalna średnia: martwica kęсовая we wszystkich przestrzeniach wrotnych z martwicą ogniskową i zapaleniem śródzrazikowym, widoczne niszczenie hepatocytów; Zmiany te odpowiadają indeksowi aktywności histologicznej HAI=9–12 (dawniej określane jako przewlekłe aktywne zapalenie wątroby o umiarkowanej aktywności) (Rycina 5C);
4. Aktywność duża: nasilona martwica kęсовая i śródzrazikowa, martwica mostkowa, rozsiane niszczenie hepatocytów. Zmiany te odpowiadają indeksowi aktywności histologicznej HAI=13–18 (dawniej określane jako przewlekłe postępujące zapalenie wątroby o dużej aktywności) (Rycina 5D).

Stopień zaawansowania choroby oceniany jest za pomocą czterostopniowej skali włóknienia i przebudowy marskiej jako:

1. Włóknienie przestrzeni wrotnych (Rycina 6A);
2. Włóknienie okołowrotne z obecnością pojedynczych mostków wrotno wrotnych (Rycina 6B);
3. Obecność mostków wrotno wrotnych, wrotno-centralnych z zaburzeniem architektoniki narządu (Rycina 6C);
4. Cechy marskości wątroby, włóknienie mostkowe, obecność guzków regeneracyjnych (Rycina 6D).

Do rozpoznawania aktywności zmian histopatologicznych w wątrobie można również stosować algorytm zmian opracowany przez METAVIR oceniając martwicę ogniskową wewnątrzzrazikową i martwicę kęсовą [8] (Tabela 24).

Należy podkreślić, że reprezentatywny materiał tkankowy pobrany drogą biopsji gruboigłowej wątroby powinien mieć długość około 15 mm. Interpretacja zmian w wycinku wątrobowym polega nie tylko na określeniu zmian histopatologicznych, określeniu stopnia aktywności zapalnej, zaawansowania włóknienia, ale również w miarę możliwości ekspresji białek antygenowych wirusowych. W opisie zmian należy również uwzględnić ocenę składu komórkowego nacieku, ilość grudek chłonnych, ocenę przewodów i przewodników żółciowych (ich uszkodzenie polega na naciekanii ścian przez komórki limfoidalne, wakuolizacji nabłonków, zwiększeniu aktywności mitotycznej i utracie biegunowości komórkowej) oraz zmiany morfologiczne w naczyniach krwionośnych, ocenę ewentualnych złogów żelaza, miedzi, żółci i cechy dysplazji lub regeneracji hepatocytów [5]. Szczególne znaczenie zmiany te mają w przypadkach zakażenia wirusem HCV. Charakterystyczne, aczkolwiek nie diagnostyczne, cechy morfologiczne zakażenia wirusem HCV występują jako stłuszczenie hepatocytów (60%), grudki chłonne w przestrzeniach



Rycina 6. Zaawansowanie zmian włóknistych (staging) oceniona w skali Batts'a i Ludwiga: (A) staging = 1, (B) staging = 2, (C) staging = 3, (D) staging = 4.

Tabela 24. Algorytm METAVIR.

Stopień aktywności zmian zapalnych	Zmiany histopatologiczne
Martwica ogniskowa zrazikowa (FN) 0–2 pkt.	0: <1 ognisko martwiczo-zapalne na zrazik 1: przynajmniej 1 ognisko martwiczo-zapalne na zrazik 2: liczne ogniska martwiczo-zapalne na zrazik lub martwica zlewa lub martwica mostowa
Martwica kęsova (PMN) 0–3 pkt.	0: brak zmian 1: martwica ogniskowa w pojedynczych przestrzeniach wrotnych 2: liczne łączące ogniska w pojedynczych przestrzeniach wrotnych lub zmiany ogniskowe we wszystkich przestrzeniach wrotnych 3: zmiany rozległe we wszystkich przestrzeniach wrotnych
Aktywność histopatologiczna (A)	– PMN 0 i FN 0 = A 0 – PMN 0 i FN 1 = A 1 – PMN 0 i FN 2 = A 2 – PMN 1 i FN 0 lub FN 1 = A 1 – PMN 2 i FN 0 lub FN 1 = A 2 – PMN 2 i FN 2 = A 3 – PMN 3 i FN 0 lub FN 1 lub FN 2 = A 3

wrotnych (48%), nacieki limfoidalne w przewodach żółciowych (57%), pobudzenie komórek Kupffera w zatokach (72%), obecność mostków włóknistych lub innych wykładników włóknienia (68%) oraz częste występowanie ciałek kwasochłonnych Councilmana wewnątrz zrazików [2].

Komentarz

Biopsja wątroby jest badaniem inwazyjnym, niosącym ze sobą ryzyko powikłań i z tego powodu badanie to nie powinno być nadużywane. Biopsja powinna być wykonana w tych przypadkach, gdzie jej wynik będzie przydatny do prognozowania przebiegu choroby lub wyniku leczenia [9].

Badanie histopatologiczne wątroby umożliwia określenie aktywności zmian martwiczo-zapalnych i stopnia zaawansowania choroby pod postacią włóknienia z ewentualną przebudową marską. System punktowej oceny biopsji jest przydatny przy śledzeniu dynamiki zmian u danego pacjenta w kolejnych biopsjach wątrobowych. Punktowe skale oceny biopsji są również przydatne w badaniach klinicznych gdzie mogą służyć do prób korelowania obrazu histopatologicznego z parametrami klinicznymi lub wynikiem leczenia.

Ocena obrazu patomorfologicznego ma jednak szereg ograniczeń. W przypadku pobrania materiału mniejszego niż cylinder tkankowy długości 1,5 cm. ocena histopatologiczna obciążona jest ryzykiem błędu interpretacji zmian (ang. „sampling error”). Ryzyko błędu interpretacji występuje również w sytuacjach, kiedy wycinek jest rozfragmentowany, zmiany chorobowe rozprzestrzeniają się nieregularnie w miąższu wątroby lub mają charakter ogniskowy. Zmiany w wycinku wątroby pobranym podtorebkowo do odległości 2 mm mogą być mylnie interpretowane jako przebudowa marska narządu. W ocenie jakościowej biopsjatu wątrobowego należy również brać pod uwagę subiektywną interpretację zmian mikroskopowych przez patologa. W celu eliminacji tego typu błędów należy dążyć do oceny histopatologicznej przez dwóch niezależnych od siebie patologów.

Piśmiennictwo:

1. DeGroote J, Desmet VJ, Gedigk P i wsp.: A classification of chronic hepatitis. *Lancet*, 1968; ii: 626
2. Desmet VJ, Gerber M., Hoofnagle JH i wsp.: Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Histopathology*, 1994; 19: 1513–20
3. Ishak K, Baptista A, Bianchi L i wsp.: Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*, 1995; 22: 696–99

4. Knodell RG, Ishak K, Black WC i wsp.: Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*, 1981; 1: 431–35
5. Scheuer PJ, Davies SE, Dhillion AP: Histopathological aspects of viral hepatitis. *J Viral Hep*, 1996; 3: 277–83
6. Gabriel A, Miętkiewski J, Stolarczyk J i wsp.: Postępy w diagnostyce przewlekłych zapaleń wątroby. *Polish J Pathol*, 1999; 50(Suppl.1): 31–32
7. Batts K, Ludwig J: Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol*, 1995; 19: 1409–17
8. Bedossa P, Poynard T: The METAVIR cooperative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1996; 24: 289–93
9. Standish RA, Cholongitis E, Dhillion A i wsp.: Review and appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut*, 2006; 55: 569–78

Encefalopatia wątrobowa

Dorota Wicher¹, Irena Jankowska¹, Katarzyna Kotulska²

¹ *Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie*

² *Klinika Neurologii i Epileptologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie*

Wprowadzenie

Encefalopatia wątrobowa (EW) jest złożonym zespołem neuropsychiatrycznym charakteryzującym się zmianami zachowania, nastroju, osobowości, zaburzeniami funkcji intelektualnych, świadomości oraz aktywności nerwowo-mięśniowej. EW może wystąpić zarówno u pacjentów z ostrą, jak i z przewlekłą niewydolnością wątroby a także, znacznie rzadziej,

Tabela 25. Ocena encefalopatii wątrobowej w skali West Haven.

Stopień	Stan świadomości	Funkcje intelektualne	Osobowość – zachowanie	Zaburzenia nerwowo-mięśniowe
0	Bez odchyień	Bez odchyień	Bez odchyień	Bez odchyień
1	Odwroćenie dobowego rytmu snu i czuwania; bezsenność / nadmierna senność	Zaburzenia uwagi i koncentracji; niewielkie trudności w wykonywaniu działań arytmetycznych; zapominanie	Euforia; depresja; drażliwość	Ataksja; zaburzenia pisma; pojedyncze drżenia mięśniowe typu asterixis
2	Senność; przymglenie; minimalna dezorientacja w czasie i przestrzeni	Wykonywanie działań arytmetycznych znacznie utrudnione; zaburzenia pamięci dotyczące ostatnich wydarzeń; utrata poczucia czasu	Zmiana osobowości; niepokój; apatia / nieadekwatne zachowanie	Nasilone drżenia mięśniowe typu asterixis; dyzartria; wygórowane odruchy ścięgniste; ataksja
3	Senność/półstupor; splątanie; zachowana reakcja na bodziec głosowy	Działania arytmetyczne niewykonalne; utrata orientacji w przestrzeni	Dziwaczne zachowanie; urojenia; niepokonany gniew	Szttywność; oczopląs; objawy patologiczne (objaw Babińskiego); objawy pozapiramidowe
4	Stupor; śpiączka	Nie do oceny	Nie do oceny	Szerokie, sztywne źrenice; sztywność odmóżdżeniowa

Tabela 26. Algorytm encefalopatii wątrobowej HESA.

Czas
☐ Brak otwierania oczu ☐ Brak reakcji werbalnej / głosowej ☐ Brak reakcji na proste polecenia
Spełnione wszystkie podpunkty = stopień 4; jeśli nie to kontynuujemy badanie
☐ Senność ☐ Splątanie ☐ Dezorientacja dotycząca miejsca ☐ Dziwaczne zachowanie / złość / furia ☐ Polikloniczne odruchy / sztywność / oczopląs / dodatni objaw Babińskiego ☐ Brak kontroli funkcji umysłowych
Spełnione 3 lub więcej = stopień 3; jeśli nie to kontynuujemy badanie
☐ Senność ☐ Dezorientacja co do czasu ☐ Niewyraźna mowa ☐ Wygórowane odruchy ☐ Nieadekwatne zachowanie ☐ Opóźnione reakcje ☐ Niepokój ☐ Niepamięć dotycząca ostatnich wydarzeń ☐ Trudności w wykonywaniu prostych działań matematycznych
Spełnione 2 lub więcej o i 3 lub więcej □ = stopień 2; jeśli nie to kontynuujemy badanie
☐ Zaburzenia snu / nieprawidłowy wzorec snu ☐ Trudności w wykonywaniu złożonych działań matematycznych ☐ Zmniejszona zdolność koncentracji ☐ Zmniejszona zdolność wykonywania działań ☐ Euforia lub depresja
Spełnione 4 lub więcej = stopień 1; jeśli nie = stopień 0
○ – Oceniane przy pomocy badania klinicznego; □ – oceniane przy pomocy testów neuropsychologicznych.

u pacjentów których wątroba funkcjonuje prawidłowo, ale z powodu obecności przetok wrotno-systemowych (wrodzonych, powstałych spontanicznie lub wytworzonych sztucznie) krew omija ten narząd.

EW jest istotnym problemem klinicznym. Nawet najłagodniejsza postać EW – minimalna encefalopatia wątrobowa, możliwa do wykrycia jedynie po zastosowaniu testów psychomotorycznych, wiąże się z pogorszeniem jakości życia (m.in. wydłużenie czasu reakcji na bodźce prowadzi do wzrostu ryzyka spowodowania wypadku komunikacyjnego). Każdy epizod EW pogarsza rokowanie. Ponad 75% pacjentów umiera w ciągu 3 lat od pierwszego epizodu EW [1].

Fizjopatologię, objawy oraz leczenie EW omówiono w odrębnym artykule w bieżącym numerze Medical Science Review Hepatology 2013.

Skale stosowane w encefalopatii wątrobowej

Najczęściej stosowana do oceny EW jest skala West Haven zaproponowana w 1977 r. przez Conna i wsp. [2]. Skala ta uwzględnia ocenę stanu świadomości, funkcji intelektualnych, zachowania i osobowości oraz zaburzeń nerwowo-mięśniowych (Tabela 25). Pełna ocena pacjenta z EW przy użyciu tej skali zajmuje doświadczonemu klinicyście ok. 15

minut i nie wymaga użycia dodatkowego, specjalistycznego sprzętu [3].

W 2008 r. Hassanein i wsp. przedstawili inny sposób oceny pacjentów z EW – algorytm HESA (ang. *Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm*) [4]. Autorzy tego algorytmu proponują rozpocząć badanie od wykluczenia objawów najbardziej zaawansowanych stadiów EW. W algorytmie HESA funkcje poznawcze ocenianie są przy pomocy testów psychomotorycznych (Tabela 26).

Wśród nowych skal wyróżnić należy także skalę CHES (ang. *Clinical Hepatic Encephalopathy Staging Scale*), która jest na tyle prosta w użyciu, iż może być stosowana nie tylko przez lekarzy, ale także przez pielęgniarki, czy opiekunów pacjentów z EW (Tabela 27).

Jeśli pacjent otrzyma 0 punktów, to ocenę należy uzupełnić o wykonanie testów psychomotorycznych (celem wykluczenie minimalnej EW), natomiast pacjentów z maksymalną punktacją (9 pkt.) należy również ocenić wg skali Glasgow [5].

Komentarz

Ocena stopnia zaawansowania EW stwarza wiele problemów w praktyce klinicznej. Ocena ta jest często subiektywna

Tabela 27. Skala encefalopatii wątrobowej CHES.

Pytanie	Punkty	
	0	1
1. Czy pacjent wie jaki jest obecnie miesiąc?	Tak	Nie / pacjent nie mówi
2. Czy pacjent wie jaki jest obecnie dzień tygodnia?	Tak	Nie / pacjent nie mówi
3. Czy pacjent potrafi liczyć wstecz od 10 do 1 bez popełniania błędów i robienia przerw? (Między pytaniem 1 i 2 można poprosić pacjenta o policzenie od 1 do 10)	Tak	Nie / pacjent nie mówi
4. Czy pacjent podnosi ręce do góry, gdy go o to poprosimy?	Tak	Nie
5. Czy pacjent rozumie co do niego mówimy? (Oceniane na podstawie pytań 1–4)	Tak	Nie / pacjent nie mówi
6. Czy pacjent jest obudzony i czujny?	Tak	Nie, pacjent śpi lub szybko zapada w sen
7. Jeśli pacjent śpi, to czy trudno go wybudzić?	Nie	Tak
8. Czy pacjent jest w stanie mówić?	Tak	Pacjent nie mówi
9. Czy pacjent mówi poprawnie? Czy osoba przeprowadzająca test rozumie wszystko, co pacjent mówi? Czy pacjent się nie jęka?	Tak	Nie, pacjent nie mówi lub nie mówi poprawnie
Suma punktów:		

i zależna od badającego. Niestety w przypadku EW nie ma parametrów, które można zmierzyć w sposób jednoznaczny i powtarzalny (tj. np. oznaczenie INR czy stężenia albumin w surowicy). Stężenie amoniaku, które uważane jest za główny czynnik patogenetyczny EW, nie wykazuje ścisłej korelacji ze stopniem zaawansowania EW i nie nadaje się do jej monitorowania. U pacjentów z wyraźnymi objawami EW stężenie amoniaku może być prawidłowe. Z kolei badanie elektroencefalograficzne (EEG) ma niską swoistość i ograniczoną dostępność (sprzęt, wykwalifikowany personel), w związku z czym nie jest wykonywane rutynowo u pacjentów z EW [6].

O tym jak trudnym zagadnieniem jest EW świadczy ilość powstających nowych skal i ich modyfikacji (powyżej przedstawiono jedynie 3 najczęściej stosowane skale, które wykorzystywano w badaniach klinicznych).

Nadal najbardziej popularna skala West Haven słabo różnicuje najniższe stopnie EW. Z tego powodu w kolejnych skalach wprowadzono testy psychomotoryczne. Poprawiło to precyzję i obiektywność oceny, ale kosztem ilości pracy i czasu niezbędnych do jej przeprowadzenia. Nadal trwają prace nad stworzeniem idealnej skali do oceny EW. Jest to szczególnie ważne, gdyż EW jest jednym z kryteriów rozpoznania ostrej niewydolności wątroby i kwalifikacji do leczenia zabiegowego (zagadnienia omówione w rozdziale „Ostra niewydolność wątroby”), a także czynnikiem branym pod uwagę przy ocenie rokowania u pacjentów z marskością wątroby (skala Childa-Turcotte’a i skala Childa-Turcotte’a-Pugh omówione w rozdziale poświęconym marskości i przewlekłej niewydolności wątroby).

Piśmiennictwo:

1. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ i wsp.: Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*, 1999; 30: 890–95

2. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR i wsp.: Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology*, 1977; 72: 573–83
3. Sakamoto M, Perry W, Hilsabeck R i wsp.: Assessment and Usefulness of Clinical Scales for Semiquantification of Overt Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis*, 2012; 16: 27–42
4. Hassanein TI, Hilsabeck RC, Perry W: Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA). *Dig Dis Sci*, 2008; 53: 529–38
5. Ortiz M, Cordoba J, Dovals E i wsp.: Development of a clinical hepatic encephalopathy staging scale. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007; 26: 859–67
6. Milikiewicz P, Wunsch E: Encefalopatia wątrobowa. W: Wielka Interna Gastroenterologia cz.1 pod redakcją A. Dąbrowskiego. Medical Tribune, 2010

Marskość i przewlekła niewydolność wątroby

Joanna Pawłowska

Klinika Gastroenterologii Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Wprowadzenie

Przewlekła (schyłkowa) niewydolność wątroby, powstaje w wyniku końcowego, nieodwracalnego uszkodzenia wątroby. Charakteryzuje się występowaniem powikłań wielonarządowych, doprowadza do znacznego pogorszenia jakości życia i w konsekwencji do zgonu. Jedyną metodą leczenia jest przeszczepienie wątroby.

Marskość wątroby, może być konsekwencją różnych procesów chorobowych (marskość pozapalna, żółciowa, zastoinowa, w przebiegu chorób metabolicznych oraz toksycznego uszkodzenia). Powstaje w wyniku bezładnej, guzkowej

Tabela 31. Stopniowanie żylaków przełyku wg różnych skal klasyfikujących.

Stopień	Klasyfikacja wg Conna (1)		Klasyfikacja wg Dagradi [2]	Klasyfikacja wg Tytgata [3]	Klasyfikacja wg Paqueta [4]	Klasyfikacja wg Paluszkieвича [5]
	Wg wyglądu	Wg szerokości kleszczyków biopsyjnych (o rozwarciu 5 mm)				
I	Płaskie żylaki znikające po wypełnieniu przełyku powietrzem	Żylaki szerokości 1/4 kleszczyków biopsyjnych	Żylaki o szerokości nie większej niż 2 mm, ujawniające się po uciśnięciu ściany przełyku instrumentem	Żylaki o szerokości mniejszej niż 2 mm (widoczne tylko przy dokładnej ocenie)	Płaskie żylaki znikające po wypełnieniu przełyku powietrzem	Żylaki pojedyncze, różowe o prostym lub krętym przebiegu, pokryte grubą błoną śluzową, nieznacznie ją uwypuklające, wyraźniej widoczne podczas uciśnięcia błony śluzowej lub fali perystaltycznej (żylaki małe)
II	Stale widoczne pasma żylaków dobrze odgraniczone od otaczającej śluzówki	Żylaki szerokości 1/2 kleszczyków biopsyjnych	Żylaki o szerokości nie większej niż 2 mm widoczne bez konieczności uciskania ściany przełyku endoskopem	Żylaki o szerokości 2–3 mm (dobrze widoczne)	Pojedyncze pasma żylaków nie zwężające jego światła	Żylaki ułożone w kolumny o krętym przebiegu, różowosine, wyraźnie uwypuklające błonę śluzową, która miejscami bywa ścięnczała, nie obejmują całego obwodu przełyku (żylaki średnie)
III	Żylaki Znacznie uwypuklające błonę śluzową przełyku, sprawiające wrażenie zamykania światła przełyku.	Żylaki szerokości 3/4 kleszczyków biopsyjnych	Żylaki średnicy 3–4 mm	Żylaki o szerokości 3–4 mm (uwypuklające ścianę przełyku, miejscami poprzerywane, częściowo zamykające światło przełyku)	Pasma żylaków zwężają światło przełyku do połowy	Żylaki o zatartym układzie, obejmujące cały obwód przełyku, zabarwione sino, uwypuklają się aż do całkowitego wypełnienia światła przełyku, okryte wyraźnie ścięnczałą błoną śluzową (żylaki duże)
IV		Żylaki szerokości co najmniej kleszczyków biopsyjnych	Żylaki średnicy przynajmniej 5 mm	Żylaki o szerokości 4–5 mm (szerokie, czasami guzowate)	Pasma żylaków praktycznie zamykają światło przełyku	
V			Duże podśluzówkowe żylaki ze zmianami na powierzchni (jasno czerwone teleangiectazje i wiśniowe plamy)	Żylaki o szerokości większej niż 5 mm (często ze zmianami na powierzchni w postaci wiśniowych i czerwonych plam)		

Tabela 32. Parametry podlegające ocenie w czasie opisywania żylaków przełyku wg Japońskiego Towarzystwa Nadciśnienia Wrotnego [6].

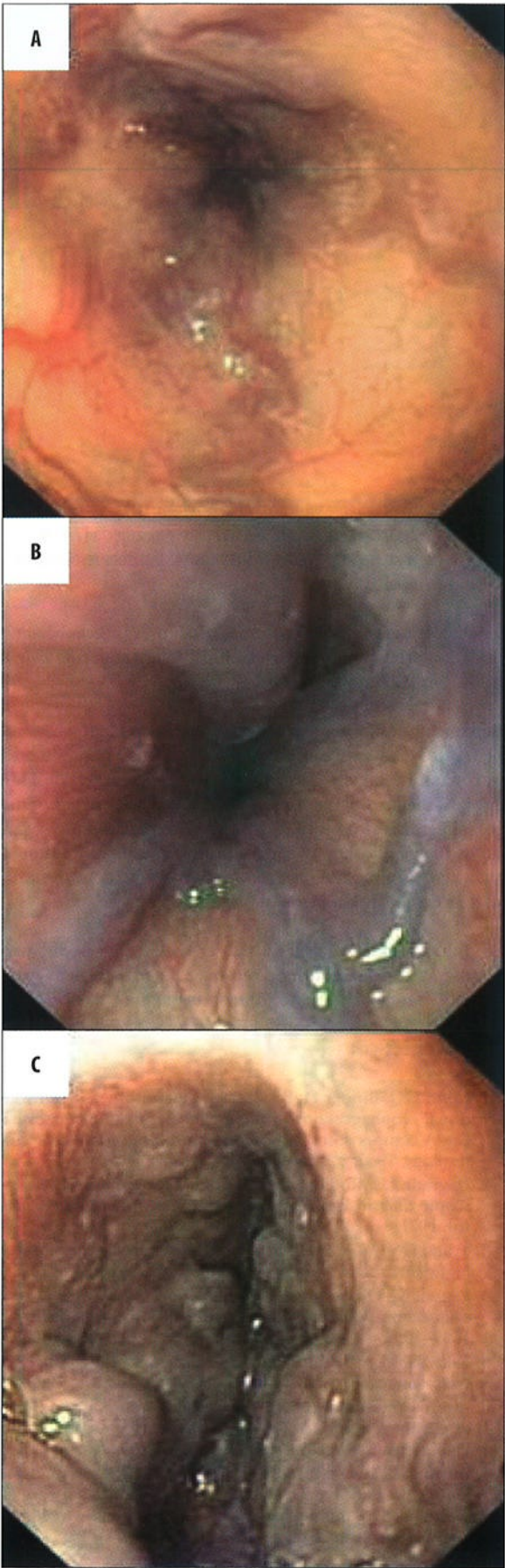
Kategoria	Kod kategorii	Podklasa
Lokalizacja	L	Długość żylaków • Lokalizacja górna (Ls) • Lokalizacja środkowa (Lm) • Lokalizacja dolna (Li) • Lokalizacja we wpuszcie (Lg) • Lokalizacja w żołądku dystalnie od wpustu (Lg-c)
Forma	F	Wygląd i wielkość • Zmiany przypominające wyglądem żylaki (F0) • Proste, żylaki o małej szerokości (F1) • Średnio powiększone paciorkowate żylaki (F2) • Znacznie powiększone guzowate żylaki (F3)
Kolor	C	Kolor żylaków • Białe żylaki (Cw) • Sine żylaki (Cb)
Czerwone znaki	RC	Czerwone pręgi na ścianie żylaka (RWM) Wiśniowe plamy (CRS) Wybroczyny krwawe (HCS) RC(-) RC(+) RC(++) RC(+++) Teleangiectazje (TE)
Krwawienie	B	W trakcie krwawienia Aktywne krwawienie Śączenie Po wykonaniu hemostazy Czerwony skrzep Biały czop
Zmiany śluzówkowe		Nadżerki (E) Owrzodzenia (U) Blizny (s)

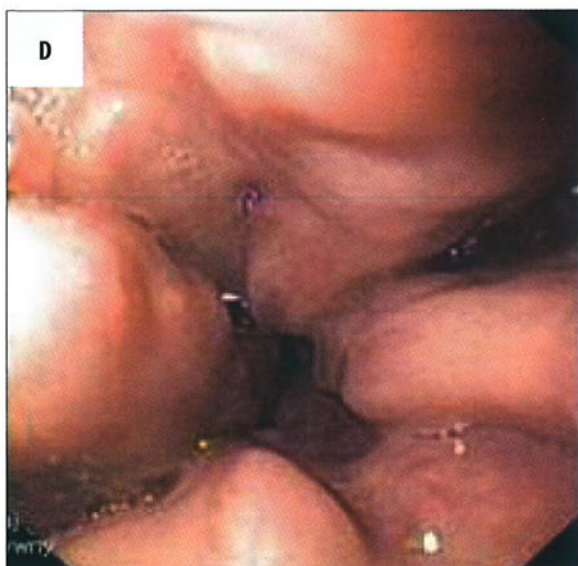
porównani obrazów uzyskiwanych w bieżącym badaniu z obrazem w badaniu poprzednim (Rycina 7).

Komentarz

Uwzględnienie w opisie badania endoskopowego oceny wszystkich elementów wymienionych w Tabeli 32 zapewnia kompletność opisu, umożliwia porównywanie wyników badań wykonanych w różnych pracowniach i pozwala na

Rycina 7A–C. Nadciśnienie wrotne, żylaki przełyku: (A) – teleangiectazje i wąskie pasma żylaków znikające po wypełnieniu przełyku powietrzem; (B) – wąskie pasma żylaków nie znikające po wypełnieniu przełyku powietrzem; (C) – szerokie pasmo żylaka wyraźnie zwiężające światło przełyku.





Rycina 7D. Naciski wrotny, żyłki przełyku: (D) – liczne pasma żyłaków zamykające światło przełyku. Zdjęcia (7A–D) wykonane w Pracowni Diagnostyki Gastroenterologicznej IP CZD.

uzyskanie zadowalającej zgodności ocen [7]. Stwierdzenie dodatkowych zmian na powierzchni żyłaków sugeruje zwiększone ryzyko krwawienia.

Badanie endoskopowe jest obciążone dużym błędem związanym z doświadczeniem lekarza wykonującego badanie oraz warunkami w jakich wykonywane jest to badanie. Wielkość żyłaków ulega zmianie w zależności od stopnia wypełnienia żołądka i przełyku powietrzem. Aktywne krwawienie w czasie badania endoskopowego znacznie ogranicza widoczność a po krwawieniu żyłki ulegają zmniejszeniu, co może prowadzić do zaniżenia oceny ich wielkości.

Stopniując wielkość żyłaków należy koniecznie podać rozpiętość skali w jakiej dokonano ocen, w przeciwnym razie wyniki oceny są trudne do interpretacji.

Piśmiennictwo:

1. Conn HQ, Binder H, Brodoff M: Fiberoptic and conventional esophagoscopy in the diagnosis of esophageal varices. A comparison of techniques and observers. *Gastroenterology*, 1967; 52: 810–18
2. Dagradi AE, Rodiles DH, Cooper E, Stempien SJ: Endoscopic diagnosis of esophageal varices. *Am J Gastroenterol*, 1971; 56: 371–77
3. Tytgat GN, Mulder CJ: Procedures in hepatogastroenterology. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher, 1997
4. Paquet KJ, Oberhammer E: Sclerotherapy of bleeding esophageal varices by means of endoscopy. *Endoscopy*, 1978; 10: 7–10
5. Paluszkiwicz R: Endoskopowa skleroterapia w leczeniu chorób z nadciśnieniem wrotnym. PZWL, Warszawa, 1999
6. Idezuki Y: General rules for recording endoscopic findings of esophageal varices (1991). Japanese Society for Portal Hypertension. *World J Surg*, 1995; 19: 420–22
7. D'Antiga L, Betalli P, Dall'Oglio L i wsp.: Interobserver agreement on endoscopic classification of esophageal varices in children. A multicentre study. Annual Meeting of ESPGHAN, Sorrento 2011, abstract no PO-H-0300/PD-H-0134

Ocena jakości życia pacjentów z chorobami wątroby

Marek Woynarowski

Klinika Gastroenterologii Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Wprowadzenie

Według WHO jakość życia to „spostrzeganie przez jednostkę jej pozycji w życiu w kontekście kultury i systemów wartości w jakich żyje oraz w relacji do jej celów, oczekiwań, standardów i zainteresowań”. W tej definicji wyodrębnia się sześć podstawowych sfer dotyczących jakości życia: fizyczną, psychologiczną, niezależność, relacje społeczne, środowisko i wymiar duchowy.

Skale stosowane w ocenie jakości życia pacjentów z chorobą wątroby

Jakość życia można oceniać całościowo oraz w kontekście określonej choroby. Do całościowej oceny jakości życia opracowano wiele instrumentów, z których najczęściej stosowany jest kwestionariusz SF-36 [1]. Do oceny jakości życia u pacjentów z chorobami wątroby opracowano kilka skal, z których większość była oceniana jedynie w wybranych grupach pacjentów (WZW typu C, schyłkowa marskość wątroby). Najwszechstronniejszą skalą oceny jakości życia pacjentów przewlekłą chorobą wątroby jest skala CLDQ (Chronic Liver Disease Questionnaire) opracowana przez Younossi, McCormicka i wsp. [2].

Skala składa się z 29 pytań (Tabela 33). Pacjent ma określić jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni występowały określone objawy dotyczące: dolegliwości brzusznych (pytania: 1, 5, 17), zmęczenia (pytania: 2, 4, 8, 11, 13), objawów ogólnych (pytania: 3, 6, 21, 23, 27), aktywności (pytania: 7, 9, 14), sfery emocjonalnej (pytania: 10, 12, 15, 16, 19, 20, 24, 26) i obaw (pytania: 18, 22, 25, 28, 29). Minimalna liczba punktów jakie pacjent może uzyskać wynosi 29 i odpowiada ona najwyższej możliwej ocenie jakości życia. Najgorszej jakości życia odpowiada maksymalna liczba punktów – 203.

Komentarz

Udzielenie przez pacjenta odpowiedzi na pytania CLDQ zajmuje około 10 minut i może być wykonane bez konieczności asysty lekarza. CLDQ jest jedyną skalą przygotowaną dla oceny jakości życia u pacjentów z różną etiologią chorób wątroby. Wykazano, że jakość życia pacjentów z chorobami wątroby (zapalenie wątroby typu B, C, PSC, PBC lub nowotworami wątroby) jest niższa niż jakość życia w zdrowej populacji i porównywalna z jakością życia pacjentów z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc lub pacjentów z chorobą wieńcową [3]. Stwierdzono, że skala różnicuje jakość życia u pacjentów z różnymi stadiami zaawansowania marskości (skala Childa A, B lub C) (2) oraz chorobami cholestatycznymi (PSC, PBC) [4].

Skala przygotowana jest dla pacjentów dorosłych. Niektóre pytania mogą być niezrozumiałe dla dzieci i młodzieży. Wykazano, że skala CLDQ wykazuje niższą jakość życia u starszych pacjentów z chorobami wątroby [3], co może oznaczać,

Tabela 33. Kwestionariusz oceniający jakość życia u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby (skala CLDQ) [2].

Lp.	Proszę wybrać tylko jedną odpowiedź	Przez cały czas	Większość czasu	Dużo czasu	Czasem	Rzadko	Bardzo rzadko	Nigdy
		7 pkt.	6 pkt.	5 pkt.	4 pkt.	3 pkt.	2 pkt.	1 pkt.
1.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni miałeś problemy z odczuwaniem wzdęcia brzucha	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni miałeś uczucie zmęczenia lub znużenia	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni odczuwałeś bóle ciała	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni byłeś senny w ciągu dnia	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
5.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni odczuwałeś bóle brzucha	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
6.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni odczuwałeś duszność utrudniającą wykonywanie codziennych czynności	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni nie mogłeś zjeść tyle ile być chciał	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
8.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni martwiłeś się brakiem siły	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
9.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni miałeś problemy z podnoszeniem lub przenoszeniem ciężkich przedmiotów	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
10.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni czułeś się niespokojny	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
11.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni odczuwałeś obniżony poziom energii	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
12.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni byłeś nieszczęśliwy	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
13.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni miałeś ochotę na drzemkę	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
14.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni martwiłeś się ograniczeniami w Twojej diecie	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
15.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni byłeś zirygowany	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
16.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni miałeś problemy ze spaniem w nocy	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
17.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni miałeś problemy z uczuciem dyskomfortu w brzuchu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
18.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni martwiłeś się wpływem twojej choroby na twoją rodzinę	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
19.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni miałeś zmienny nastrój	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
20.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni miałeś problemy z zaśnięciem w nocy	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
21.0	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni miałeś skurcze mięśni	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
22.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni obawiałeś się, że objawy choroby ulegną pogorszeniu i staną się dużym problemem	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
23.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni zasychało ci w ustach	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Tabela 33 c.d. Kwestionariusz oceniający jakość życia u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby (skala CLDQ) [2].

Lp.	Proszę wybrać tylko jedną odpowiedź	Przez cały czas	Większość czasu	Dużo czasu	Czasem	Rzadko	Bardzo rzadko	Nigdy
		7 pkt.	6 pkt.	5 pkt.	4 pkt.	3 pkt.	2 pkt.	1 pkt.
24.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni odczuwałeś depresję	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
25.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni obawiałeś się, że twój stan zdrowia ulegnie pogorszeniu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
26.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni miałeś problemy z koncentracją	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
27.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni odczuwałeś problemy związane ze świadem skóry	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
28.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni obawiałeś się, że nigdy nie będziesz się czuć lepiej	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
29.	Przez ile czasu w ciągu ostatnich dwóch tygodni obawiałeś się o możliwości przeszczepienia wątroby jeżeli wystąpiłaby taka konieczność	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

że porównując wyniki oceny jakości życia należy uwzględnić że różnice mogą wynikać z wieku pacjentów.

Piśmiennictwo:

1. McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE: The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. Med Care, 1993; 31: 247–63

2. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M i wsp.: Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. Gut, 1999; 45: 295–300

3. Younossi ZM, Boparai N, Price LL i wsp.: Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease. Am J Gastroenterol, 2001; 96: 2199–205

4. Younossi ZM, Kiwi ML, Boparai N i wsp.: Cholestatic liver diseases and health-related quality of life. Am J Gastroenterol, 2000; 95: 497–502

Wirusowe zapalenia wątroby

Aktualne aspekty immunoprofilaktyki zakażeń HBV – wpływ na epidemiologię wirusowych zapaleń wątroby typu B

Current aspects of immunoprophylaxis against HBV infection – influence on hepatitis B epidemiology

Janusz Ślusarczyk¹, Jacek Wysocki²

¹ Katedra i Zakład Zdrowia Publicznego, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

² Katedra i Zakład Profilaktyki Zdrowotnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

Summary: Paper describes influence of vaccination against HBV on hepatitis B epidemiology, both worldwide and locally in Poland. Examples of hepatitis B changing epidemiology in Italy and in the Republic of China (Taiwan) are given. Both countries earlier had highest prevalence of hepatitis B cases in Europe and Asia, respectively. The introduction of vaccination programs helped to substantially reduce not only the number of acute hepatitis B cases, but also reduced the prevalence of cases with chronic HBV infection. Similar situation appeared in Poland, where introduction of vaccination program in newborns together with „catch-on” vaccination of 14-years old teenagers improved all epidemiological determinants of hepatitis B and its chronic sequelae. Currently in Poland the cases of hepatitis B occur almost entirely in older adults, while the younger population up to 26-years old is immune to HBV infection. Such epidemiological change requires new vaccination approaches targeted at unvaccinated older adults.

Słowa kluczowe: zapalenie wątroby typu B • szczepienia ochronne • epidemiologia • odporność populacyjna

Key words: hepatitis B • vaccination • epidemiology • population immunity

Adres do korespondencji: Janusz Ślusarczyk, Katedra i Zakład Zdrowia Publicznego, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, Polska, e-mail: janusz.slusarczyk@wum.edu.pl

Wstęp

Dotychczas poznano pięć wirusów pierwotnie hepatotropowych wywołujących wirusowe zapalenie wątroby (WZW):

- wirus typu A (HAV, *hepatitis A virus*),
- wirus typu B (HBV, *hepatitis B virus*),
- wirus typu C (HCV, *hepatitis C virus*),
- wirus typu D (HDV, *hepatitis D virus*),
- wirus typu E (HEV, *hepatitis E virus*).

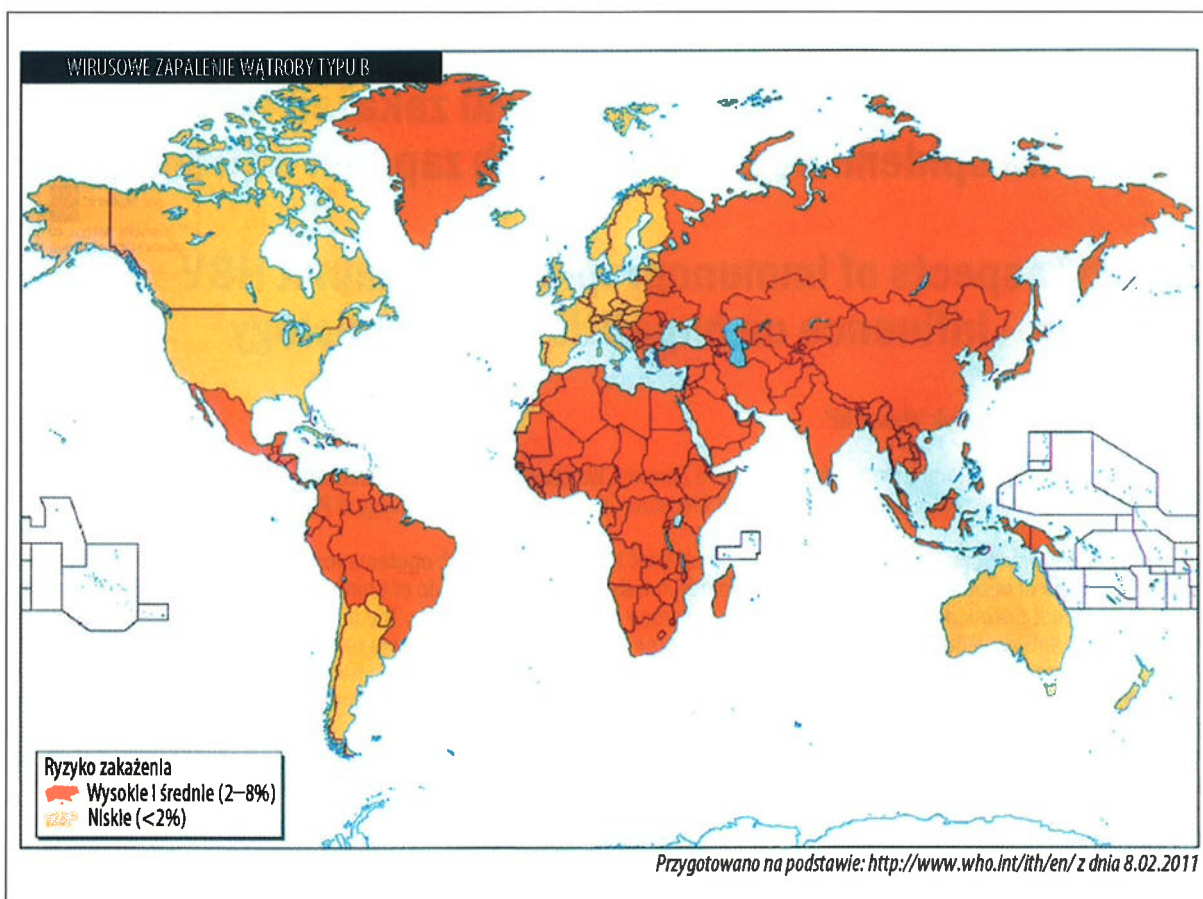
WZW może także wystąpić po zakażeniu innymi wirusami: CMV (*cytomegalovirus*), EBV (*Ebstein-Barr virus*) lub HSV (*herpes simplex virus*), lecz są to przypadki o zwykle łagodnym przebiegu klinicznym i nie stwarzają zagrożeń epidemicznych.

Pomimo postępów w badaniach, coraz większej znajomości biologii wirusów wywołujących zapalenia wątroby oraz historii naturalnej tych zakażeń, dotychczas opracowano szczepionki tylko przeciw dwóm typom etiologicznym WZW: typu A (WZW A) i typu B (WZW B). Ze względu na specyfikę budowy HDV, wykorzystującemu do swojej otoczki antygen powierzchniowy HBV (ang. – *hepatitis B surface antigen* – HBsAg), szczepionka przeciw HBV zapobiega także zakażeniom HDV (z wyjątkiem osób już zakażonych HBV).

Natomiast profilaktyka zakażeń HCV i HEV musi nadal być oparta na stosowaniu innych środków zapobiegania zakażeniom, głównie przez unikanie lub przecięcie możliwych, poznanych dotychczas dróg zakażenia tymi wirusami.

Globalna sytuacja epidemiologiczna WZW B

Wirusowe zapalenie wątroby typu B jest jedną z najpoważniejszych chorób zakaźnych na świecie, zarówno ze względu na powszechne występowanie, jak i z uwagi na następstwa kliniczne. Uznaje się, że około 30% populacji globu miało kontakt z HBV, przy czym najwyższe odsetki nosicielstwa wirusa i zakażeń notuje się wśród osób zamieszkujących Afrykę Subsaharyjską i Azję Południowo-Wschodnią włącznie z Chinami (Rycina 1). Wśród osób zakażonych jest około 350 mln nosicieli wirusa i stanowią oni główne źródło zakażenia [1]. Ocenia się również, że u około 100 mln osób wystąpią późne następstwa WZW B w postaci marskości lub pierwotnego raka wątroby (ang. – *hepatocellular carcinoma* – HCC). Liczba zgonów z powodu następstw zakażenia HBV jest oceniana na około 1 mln rocznie [2]. Liczby powyższe należy jednak traktować jako przybliżone, ponieważ globalna sytuacja epidemiologiczna ulega dynamicznym zmianom ze względu na dwa główne czynniki: wprowadzanie programów szczepień przeciw WZW B oraz migracje ludności z terenów



Rycina 1. Obszary o wysokim i niskim ryzyku zakażenia HBV.

wysokiej i pośredniej częstości występowania zakażeń HBV do krajów o niskiej częstości zakażeń. Metaanaliza piśmiennictwa anglojęzycznego opublikowanego na świecie w roku 2005 w odniesieniu do globalnej częstości występowania nosicielstwa HBV wskazuje na liczbę 240 mln osób jako najbardziej prawdopodobny rezerwuariusz HBV [3].

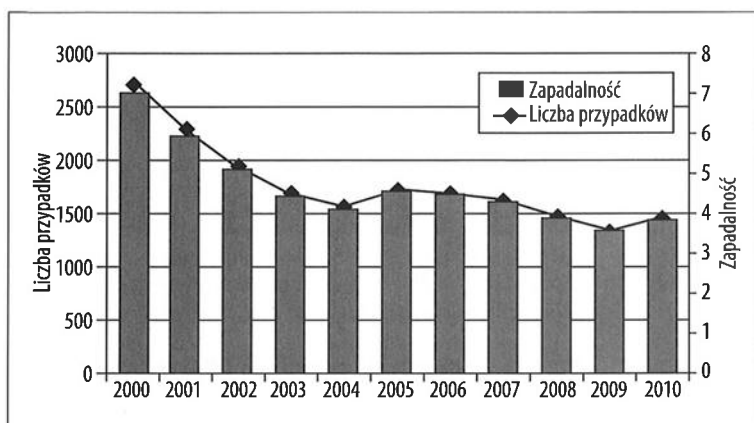
Charakterystyczną cechą przebiegu zakażenia HBV jest zależność progresji ostrego do przewlekłego zakażenia od wieku i sposobu zakażenia HBV. Częstość progresji maleje od 90% w przypadku zakażeń nabytych okołoporodowo, do 5% u osób zakażonych w wieku dorosłym [4]. Ta cecha zakażenia, jak i statystyki przypadków śmiertelnego przebiegu WZW B wskazujące, że globalnie 69% przypadków zgonów osób zakażonych HBV występowało u dzieci przed ukończeniem 5 lat, stały się podstawą rekomendowania przez WHO w roku 1992 powszechnych szczepień noworodków, które zaczęto szerzej wprowadzać od roku 1993 a w roku 2010 były one wykonywane w 177 krajach świata. Spośród 53 krajów Regionu Europejskiego WHO wprowadzono je w 47 krajach [5]. Efekty programu szczepień były najszybciej widoczne w krajach o wysokiej częstości zakażeń HBV, w których już po kilku latach od wprowadzenia szczepień zauważono poważny spadek zarówno liczby nowych zakażeń HBV, jak i następstw w postaci HCC [6]. We Włoszech, kraju który jako pierwszy w Europie wprowadził powszechne szczepienia noworodków w roku 1991, po 14 latach nieprzerwanego programu szczepień obserwowano spadek zapadalności na ostre WZW B 24- i 50-krotny odpowiednio w grupach wieku 15–24 i 0–14 lat [7].

Ze względu na fakt, że człowiek jest jedynym liczącym się epidemiologicznie rezerwuarem HBV, dzięki globalnie prowadzonym szczepieniom w przyszłości można brać pod uwagę możliwość eradykacji WZW B. Ważna z epidemiologicznego punktu widzenia ciągłość prowadzenia szczepień może być zagrożona na terenach objętych klęskami żywiołowymi lub wojną. Kraje, które ze względu na niedostatki finansowe nie mogą prowadzić programu szczepień z własnych środków, korzystają ze wsparcia GAVI (ang. – *Global Alliance for Vaccines and Immunization*).

Nieznana pozostaje przyszła sytuacja epidemiologiczna w tych krajach rozwiniętych, które nie wprowadziły powszechnych szczepień noworodków ze względu na niską częstość występowania WZW B i wątpliwości w odniesieniu do efektywności kosztowej tych szczepień (na przykład kraje skandynawskie oraz Holandia, Irlandia, W. Brytania). W krajach takich proponuje się szczepienie tylko osobom z grup ryzyka zakażenia HBV.

Rozważając możliwość eradykacji WZW B należy wziąć pod uwagę także zmiany w częstości występowania poszczególnych dróg zakażenia:

- pionowej (okołoporodowej),
- poziomej,
- przezskórnej,
- przetoczeniem krwi,
- jatrogennej,
- seksualnej,
- z przeszczepem narządu.



Rycina 2. Liczba przypadków i zapadalność na 100 tysięcy ludności na wirusowe zapalenie wątroby typu B w Polsce w latach 2000–2010.

Niektóre drogi zakażenia przestały stanowić zagrożenie w krajach rozwiniętych. W krajach rozwijających się, zwłaszcza tych, w których ciągłość programu szczepień przeciw WZW B nie jest stabilna, niemal wszystkie powyższe drogi zakażenia są nadal możliwe. Zróżnicowane są natomiast inne uwarunkowania wpływające na dane epidemiologiczne, np. standardy opieki zdrowotnej, systemy nadzoru epidemiologicznego, sposoby notyfikacji przypadków WZW B, a także częstość występowania różnych stylów życia zwiększających ryzyko zakażenia HBV. WZW B jest obecnie w niektórych krajach rozwiniętych częstą chorobą przenoszoną drogą seksualną. W roku 2006 w USA szacowano, że wśród 4713 zgłoszonych przypadków ostrego, objawowego WZW B około 40% nowych zakażeń HBV przenoszonych było drogą heteroseksualną, 25% wystąpiło wśród mężczyzn utrzymujących stosunki seksualne z mężczyznami (ang. – *men who have sex with men* – MSM), natomiast 15% wśród narkomanów (ang. – *injecting drug users* – IDU) [8]. Zarówno powyższe, jak i inne szacunki dotyczące zakażeń HBV należy jednak traktować jako wartości przybliżone, ponieważ inny raport CDC z tego samego roku – po uwzględnieniu bezobjawowych zakażeń i niezgłoszonych przypadków WZW B, szacował liczbę przypadków ostrego WZW B na około 46 000 [9].

Sytuacja epidemiologiczna WZW B w Polsce

Pierwsza szczepionka przeciw WZW B – plazmatyczna – została zarejestrowana w USA w roku 1981 i była w Polsce stosowana sporadycznie. Dopiero szczepionka kolejnej generacji – genetyczna – była szerzej dostępna w Polsce w drugiej połowie lat 80., po jej rejestracji w USA w roku 1986. Dostępność szczepionki znalazła swoje odzwierciedlenie w kolejnych modyfikacjach programu szczepień ochronnych (PSO). Ewolucja PSO od roku 1988 polegała na zmiennych zaleceniach lub zmiennym obowiązku szczepień w odniesieniu do różnych grup populacyjnych, w tym również do grup ryzyka tego zakażenia. Zmiany odnosiły się również do podmiotów finansujących koszty szczepień. Szczepienia przeciw WZW B dotyczyły pracowników ochrony zdrowia, uczniów i studentów szkół medycznych, pacjentów przed planowanym zabiegiem z naruszeniem ciągłości tkanek, pacjentów dializowanych, osób zakażonych HCV lub HIV, domowników pacjentów z WZW B. Grupy osób objętych szczepieniami obowiązkowymi ulegały zmianie, lecz szczepienia były i są nadal zalecane dla wszystkich osób dotychczas nieszczepionych.

Zapadalność na WZW B wynosiła w latach 80. w Polsce powyżej 40/100 000 mieszkańców. Należy podkreślić, że głównym

czynnikiem ryzyka na zachorowanie na WZW B był wówczas kontakt z instytucjami ochrony zdrowia i wykonywanie zabiegów medycznych. Jeszcze na początku lat 90. około 60% zakażeń u dorosłych i 80% przypadków zakażeń u dzieci było związanych z takimi zabiegami [10]. Zalecenie WHO było wprowadzane w Polsce ze względów finansowych etapowo, poczynając od roku 1994, gdy szczepieniami w pierwszej dobie po urodzeniu objęto noworodki najpierw w 13 województwach (istniało wówczas 49 województw). Od roku 1996 wszystkie noworodki są szczepione przeciw WZW B w pierwszej dobie życia. Dodatkowo od roku 2000 objęto obowiązkiem szczepień 14-latków i kontynuowano do roku 2011, gdy nastąpiło zrównanie obu uodpornionych kohort. Szczepienia typu „catch-up” nastolatków oprócz noworodków były także wprowadzone w innych krajach UE, jako sposób na szybsze uodpornienie wrażliwej populacji osób. Intensywny program szczepień w Polsce spowodował bardzo znaczny spadek zachorowań na WZW B. Można stwierdzić, że obecnie populacja Polski w wieku <26 lat jest uodporniona przeciw WZW B. Należy podkreślić, że zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 sierpnia 2011 r. (Dz.U. nr 182) uzupełnienie brakującego szczepienia przeciw WZW B jest obowiązkowe do ukończenia 19. roku życia. Powszechne szczepienia młodej populacji spowodowały, że zapadalność na WZW B zaczęła szybko się zmniejszać: w końcu lat 90. do poniżej 10/100 000, a od roku 2003 utrzymuje się na poziomie poniżej 5/100 000 (Rycina 2).

Populacja w wieku powyżej 26 lat jest w Polsce uodporniona w 15–20%. W chwili obecnej pacjenci z diagnozą WZW B są w ogromnej większości w wieku >50 lat. Podsumowanie danych z nadzoru epidemiologicznego [11] w roku 2010 (łącznie 1633 zachorowania na WZW B, zapadalność 4,28/100 000) wskazuje na dwa szczyty zachorowań pokrywających się z dwoma grupami wiekowymi o najwyższej częstości występowania ostrego WZW B: osoby w wieku 25–29 lat zamieszkałe w miastach i osoby >75 lat zamieszkałe na terenach wiejskich, przy czym w obu grupach przeważają mężczyźni. Najniższa zapadalność zarówno w miastach, jak i na wsi wystąpiła w grupie wieku 0–19 lat, co jest oczywistą konsekwencją obowiązkowych szczepień noworodków i 14-latków. W danych epidemiologicznych zwraca uwagę fakt, że tylko 198 (zapadalność 0,34/100 000) zachorowań (7,8% wszystkich) stanowiły przypadki ostrego WZW B. Większość przypadków WZW B stanowią przypadki przewlekłe, w których zakażenie HBV nastąpiło w przeszłości. Niejasny pozostaje fakt, jaka liczba przypadków ostrych WZW B może stanowić zaostrzenie zakażenia przewlekłego, w tym również u osób

szczepionych przeciw WZW B bez poprzedzających badań przed szczepieniem. Szczegółowe analizy serologiczne i wywiad epidemiologiczny mogą w przyszłości wyjaśnić ewentualne wątpliwości. O tym, że podobne przypadki mogą stanowić rezerwuar HBV w niektórych grupach ryzyka w Polsce świadczą wyniki badań personelu ochrony zdrowia w dwóch dużych szpitalach w Warszawie. Przeciwciała anti-HBc wykryto u 151 z 961 (15,7%) osób, a wśród osób z anti-HBc u 149 (98,7%) stwierdzono obecność przeciwciał anti-HBs. Analiza w tej grupie osób tylko obecności przeciwciał anti-HBs może więc prowadzić do fałszywych wniosków [12].

Wydaje się, że istnieje potrzeba opracowania nowej strategii szczepień w grupie osób dorosłych, nieobjętych programem obowiązkowych szczepień. Można przyjąć (na podstawie ustnych informacji od dystrybutorów szczepionek przeciw WZW B), że około 15–20% dorosłych osób w Polsce zostało zaszczepionych. Jeden ze sposobów oferowania szczepień przeciw WZW B osobom dorosłym jest od niedawna wprowadzony w USA. W latach 1996–2011 zgłoszono do CDC 29 ognisk epidemicznych zakażeń HBV w instytucjach opieki długoterminowej. Wśród nich 25 ognisk było związanych z zakażeniem osób dorosłych z cukrzycą, w których stosowano pompy insulinowe. ACIP (ang. – *Advisory Committee on Immunization Practices*) postuluje, że wszystkie nieszczepione osoby w wieku 19–59 lat z cukrzycą powinny zostać zaszczepione przeciw WZW B, natomiast osoby w wieku >60 lat mogą zostać zaszczepione na wniosek lekarza sprawującego opiekę nad pacjentem [13].

Z wywiadów epidemiologicznych wynika, że nadal główną drogą zakażenia HBV w Polsce pozostają zabiegi medyczne w placówkach ochrony zdrowia (58% przypadków ostrych WZW B w roku 2010). Wśród innych dróg zakażenia były kontakty seksualne (w tym MSM), dożylnie przyjmowanie narkotyków (IDU) oraz tatuaże, natomiast w 27% przypadków droga zakażenia była nieznana (11). Inicjatywy promujące szczepienia przeciw WZW B – przykładem jest akcja „Złoty Tygodni”, kiedy okresowa obniżka kosztu szczepionki i szczepienia zachęca do szczepienia osoby nieuodpornione – są warte kontynuacji. Należy również rozważyć działania edukacyjne skierowane do grupy młodych dorosłych ze środowisk miejskich, zwracające uwagę na ryzyko zakażenia HBV przez kontakty seksualne, wykonywanie tatuaży lub przyjmowanie narkotyków drogą dożylną.

Szczepionki i szczepienia profilaktyczne przeciw WZW B

Obecnie w Polsce dostępne są szczepionki monowalentne – wyłącznie przeciw zakażeniu HBV i szczepionki skojarzone, uodparniające przeciw kilku czynnikom zakaźnym jednocześnie. Spośród szczepionek monowalentnych stosowane są cztery: Engerix B (*Glaxo SmithKline*), Euvax B (*Polypharm*), HBVaxPRO (*Merck, Sharp & Dohme*) i Hepavax Gene (*Berna Biotech*). Szczepionki są dostępne w różnych dawkach: przeznaczonych dla dzieci, dorosłych lub do specjalnego dawkowania w niektórych grupach osób, na przykład dla pacjentów dializowanych. Spośród szczepionek

skojarzonych zawierających komponent HBV poleca się do stosowania u dzieci i młodzieży (nieobjętych programem powszechnych szczepień przeciw WZW B) oraz u dorosłych szczepionkę Twinrix (*Glaxo SmithKline*), uodparniającą jednocześnie przeciw WZW A i WZW B. Jest ona zwłaszcza polecana przed wyjazdami do krajów z wysoką częstością występowania WZW. Inne szczepionki skojarzone z komponentem HBV, pięcio- lub sześciowalentne przeznaczone są do szczepień noworodków i niemowląt. Zasady stosowania szczepionek przeciw WZW B są szczegółowo przedstawione w publikacji WHO oraz przez zespół polskich ekspertów [14].

Przyszłość szczepień przeciw WZW B w Polsce

Na podstawie dotychczasowych obserwacji można przypuszczać, że w Polsce nastąpi dalszy, prawdopodobnie znaczny spadek zachorowań na WZW B. Kontynuacja obowiązkowych szczepień noworodków i dobrowolne szczepienia osób nieobjętych tymi szczepieniami będą skutkowały zmniejszaniem się rezerwuaru czynnika zakaźnego. Zaprzeszane zostały obowiązkowe szczepienia 14-latków i niepotrzebne będą szczepienia studentów szkół medycznych. Stopniowo będzie także zanikał obowiązek zaszczepienia nowych pracowników ochrony zdrowia przeciw WZW B przez pracodawcę. Nowe kohorty rocznikowe uodpornionych osób spowodują zmniejszanie się w grupie młodych dorosłych liczby zakażeń drogą seksualną, przez dożylnie stosowanie narkotyków lub tatuaże i zniwelują widoczny w tej grupie szczyt zachorowań na WZW B. Podobnie będzie z zakażeniami pionowymi wśród urodzonych w Polsce kobiet. Oprócz wcześniejszych szczepień dodatkowym czynnikiem wpływającym na możliwą profilaktykę stanowi obecnie – postulowane wcześniej – badanie w kierunku obecności HBsAg podczas ciąży [15]. Wprowadzenie powszechnego badania ciężarnych może w przyszłości wpłynąć na modyfikację polskiego Programu Szczepień Ochronnych, umożliwiając zastosowanie szczepionek sześciowalentnych (DTPa-IPV-Hib-HBV), z pierwszą dawką tych preparatów podawaną po 6 tygodniach życia. Noworodki matek HBs-dodatnich otrzymywałyby szczepienie i swoistą immunoglobulinę anti-HBs bezpośrednio po porodzie. Grupą ryzyka pozostaną nieszczepione osoby dorosłe. Nieprzewidywalni epidemiologicznie pozostaną imigranci, zwłaszcza z krajów o wysokim odsetku nosicielstwa HBV. Oprócz oferty szczepień przeciw WZW B, w tej grupie osób będą prawdopodobnie potrzebne pogłębione badania serologiczne, wykluczające również utajone zakażenia HBV. Nieprzewidywalna pozostaje również możliwość zakażeń zmutowanymi postaciami HBV, zarówno w Polsce, jak i na świecie [16]. Aktualne obserwacje wśród kohorty dzieci i młodzieży na Tajwanie szczepionych przeciw WZW B wskazują, że zmniejsza się częstość występowania zmutowanych form HBV w uodpornionej populacji [16]. Wydaje się więc, że obawy przed presją immunologiczną po wprowadzeniu szczepień przeciw WZW B i wzrostem zagrożenia mutantami HBV mogą okazać się nie zawsze uzasadnione. We Włoszech po zaszczepieniu 16–17 mln osób zanotowano zakażenie mutantami HBV w 3 przypadkach osób szczepionych, posiadających wykrywalne HBV DNA [17,18].

Piśmiennictwo:

1. Goldstein ST, Zhou F, Hadler S.C. i wsp.: A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 1329-39.
2. Gomaa AJ, Khan SA, Toledano MB, Waked I i wsp.: Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol*, 2008; 14: 4300-8

3. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J i wsp.: Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*, 2012; 30: 2212–19
4. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J i wsp.: Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *New Engl J Med.*, 1975; 292: 771–74
5. Revised WHO position paper on hepatitis B vaccine. *Wkly Epidemiol Rec*, 2009; 84: 405–19 (także www.who.int/immunization)
6. Chang MH, Chen CJ, Lai MS i wsp.: Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med.*, 1997; 336: 1855–59
7. Mele A, Tosti ME, Mariano A i wsp.: Acute Hepatitis B 14 Years after Implementation of Universal Vaccination in Italy: Areas of Improvement and Emerging Challenges. *Clin Infect Dis*, 2008; 46: 868–75
8. Wasley A, Grydtal S, Gallagher K: Surveillance for acute viral hepatitis – United States, 2006. *MMWR Surveill Summ* 2008; 57: 1–24
9. Estimates of disease burden from viral hepatitis. US Department of Health and Human Services, CDC 2006. www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis
10. Linglof TO: Hepatitis B in parts of former USSR. *Scand J infect Dis*, 1995; 27: 299–300
11. Stępień M, Czarkowski M: Wirusowe zapalenie wątroby typu B w Polsce w 2010 roku. *Przegl Epidemiol*, 2012; 66: 277–85
12. Ślusarczyk J, Małkowski P, Bobilewicz D i wsp.: Cross-sectional anonymous screening for asymptomatic HCV infection, immunity to HBV, and occult HBV infection among health care workers in Warsaw, Poland. *Przegl Epidemiol*, 2012; 66: 445–52
13. CDC: Use of Hepatitis B Vaccination for Adults with Diabetes Mellitus: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mort Wkly Rep*, 2011; 60: 1709–11
14. Juszczyk J, Flisiak R, Halota W i wsp.: Szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B. *Zakażenia*, 2011; 6: 154–57
15. Ślusarczyk J: Szczepionki i szczepienia zapobiegające wirusowym zapaleniom wątroby – sukcesy i niepowodzenia. *Zakażenia*, 2008; 6: 42–50
16. Francois G, Kew M, Van Damme P i wsp.: Mutant hepatitis B viruses: a matter of academic interest only or a problem with far-reaching implications? *Vaccine*, 2001; 19: 3799–815
17. Hsu HY, Chang MH, Ni YH i wsp.: No increase in prevalence of hepatitis B surface antigen mutant in a population of children and adolescents who were fully covered by universal infant immunization. *J Infect Dis*, 2010; 201: 1192–200
18. FitzSimons D, Hendrickx G, Vorsters A i wsp.: Hepatitis B vaccination: A completed schedule enough to control HBV lifelong? *Vaccine*, 2013; 31: 584–90

Aktualne standardy leczenia przeciwwirusowego przewlekłego WZW B vs możliwości programów NFZ

Recommendations for chronic hepatitis B treatment versus National Therapeutic Program refundation

Anna Piekarska

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM w Łodzi, Łódź, Polska

Summary: The paper discusses the discrepancy between literature guidelines for antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B infection and the practical facilities available in therapeutic programme for chronic type B hepatitis supported by Polish National Health Insurance. These discrepancy include: limited availability of nucleos(t)ide analogues other than lamivudine, differences in viremia level triggering the therapeutic decision, limitation of therapy for HBV infected liver transplant recipients. It is obvious that some patients participating in therapeutic programme for chronic hepatitis B supported by Polish National Health Insurance receive suboptimal therapy, thus treatment outcome may be worse than that obtained when literature therapeutical guidelines are applied.

Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie wątroby typu B • interferon • analogi nukleoz(t)ydowe • programy terapeutyczne

Key words: chronic hepatitis B • interferon • nucleos(t)ide analogues • therapeutic programmes

Adres do korespondencji: Anna Piekarska, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM w Łodzi, 91-347 Łódź, ul. Kniaźewicza 1/5, Polska, e-mail: annapiekar@op.pl

Wstęp

Obecne standardy leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B (PZW B) na świecie zostają wyznaczane przez Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą (EASL), Amerykańskie Towarzystwo do Badań nad Chorobami Wątroby (AASLD), Towarzystwo rejonu Azji i Pacyfiku do Badań nad Wątrobą (APASL) a w Polsce przez Polską Grupę Ekspertów HBV (PGE HBV). Powyższe organizacje i panele ekspertów systematycznie zmieniają i aktualizują zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia chorych zakażonych HBV, zgodnie z aktualnym stanem wiedzy w tym zakresie.

W Polsce refundowane leczenie PZW B jest możliwe w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego (TPZ), finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) na podstawie załącznika nr 10 do zarządzenia nr 10/2012 DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012. Stworzone w powyższym dokumencie zasady refundacji leczenia zakażonych HBV odbiegają w wielu punktach od zaleceń proponowanych przez wyżej wymienione grona eksperckie. W niniejszym opracowaniu odniesiono się do zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych stworzonych przez Polską Grupę Ekspertów HBV (PGE HBV) i Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą (EASL).

Substancje czynne finansowane w ramach programu „Leczenie przewlekłego WZW B”

PGE HBV rekomenduje leczenie PZW B za pomocą pegylowanego interferonu alfa-2a [1]. Zalecenia EASL dopuszczają

oprócz pegylowanego interferonu alfa-2a stosowanie interferonu rekombinowanego [2]. Polski TPZ finansuje oprócz pegylowanego interferonu alfa-2a, użycie interferonów rekombinowanych alfa-2a i alfa-2b oraz naturalnego interferonu leukocytarnego. Ten ostatni preparat nie pojawia się od lat w żadnych innych rekomendacjach.

Zarówno PGE HBV jak i EASL rekomenduje oprócz pegylowanego interferonu alfa-2a, stosowanie w pierwszym rzędzie monoterapii lekami z grupy analogów nukleoz(t)ydowych (AN) o największym potencjale hamowania replikacji HBV i wysokiej barierze oporności dla wszystkich chorych na PZW B, u których istnieją wskazania do leczenia. Jako leki spełniające te warunki wskazano w powyższych rekomendacjach entekawir i tenofovir. Tymczasem TPZ nakazuje rozpoczęcie leczenia u chorych HBeAg(–) od lamivudyny, rezerwując pozostałe AN jako leki I rzutu tylko dla chorych HBeAg(+). Należy dodać, że chorzy HBeAg(–) stanowią w Polsce znakomitą większość (ok 90%) przewlekłe zakażonych HBV. W związku z takimi zasadami finansowania leczenia PZW B, niezgodnymi z obowiązującymi rekomendacjami terapeutycznymi, większość chorych na PZW B w Polsce zostaje narażona na rozwój lekooporności HBV oraz gorszą odpowiedź na leczenie lekami analogowymi stosowanymi w kolejnych rzutach leczenia [3–5].

Kontrowersje budzi ponadto dopuszczenie finansowania leczenia u dzieci (3–18 lat) tylko za pomocą interferonu rekombinowanego alfa-2b. Wprawdzie PGE HBV nie wyróżnia w swych zaleceniach dzieci, jednak rekomendacje

EASL zwracają uwagę, że istnieją badania dotyczące stosowania u dzieci zakażonych HBV nie tylko rekombinowanego interferonu ale także lamiwudyny i adefowiru, co należy potraktować jako dopuszczalne opcje terapeutyczne w tej grupie chorych. Ponadto warto w tym miejscu zwrócić uwagę na opublikowane niedawno wyniki badań leczenia dzieci zakażonych HBV za pomocą tenofowiru [6], które przyczynią się prawdopodobnie do rejestracji tego preparatu w grupie wiekowej 11–18 lat.

Kryteria kwalifikacji do leczenia

Spośród kryteriów kwalifikujących do leczenia, TPZ wyróżnia „poziom wirerii HBV DNA powyżej 2000 IU/ml dla osób HBeAg(–) i powyżej 20 000 IU/ml dla osób HBeAg(+)”. Tymczasem PGE HBV (podobnie EASL) jako jedyne kryterium związane z wiracją rekomenduje minimalną wartość HBV DNA powyżej 2000 IU/ml, nie dzieląc chorych na HBeAg(+) i HBeAg(–); zwraca jednak uwagę, że u chorych w fazie immunotolerancji zakażenia HBV (aktywność ALT w normie, HBV-DNA $>10^7$ IU/ml) podejmowanie leczenia nie jest wskazane.

W świetle dzisiejszej wiedzy nie wydaje się słuszne aby odmówić leczenia zakażenia HBV choremu, u którego wirerii HBV nie osiągnęła poziomu 20 000 IU/ml, a który spełnia pozostałe kryteria terapii (aktywność ALT przekraczająca górną granicę normy i/lub zmiany histologiczne w wątrobie potwierdzające rozpoznanie przewlekłego zapalenia wątroby) [2].

Chorzy z marskością wątroby otrzymują w ramach TPZ finansowanie tych samych leków, które stosowane są u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu B. Oznacza to, że chory na marskość wątroby o etiologii HBV będzie w pierwszej linii leczony lamiwudyną (prawie u wszystkich chorych stwierdza się HBeAg (–)). Ten sposób leczenia budzi szczególne kontrowersje, gdyż rekomendacje zarówno PGE HBV jak i EASL, szczególnie podkreślają aby chorzy z marskością wątroby byli leczeni entekawirem lub tenofowirem w monoterapii. Według zaleceń EASL lamiwudyna nie powinna być w ogóle stosowana w tej grupie chorych [1,2].

W ramach TPZ możliwe jest leczenie chorych „oczekujących na przeszczep narządowy niezależnie od poziomu wirerii HBV DNA i stwierdzonego poziomu aktywności ALT”. Niestety Program w żadnym punkcie nie dopuszcza możliwości refundacji leczenia przeciwwirusowego u chorych, którzy wymagają takiego leczenia po dokonaniu przeszczepienia wątroby z powodu zakażenia HBV. W świetle Programu tacy chorzy, którzy nie cierpią już z powodu marskości wątroby (gdyż narząd marski został operacyjnie zastąpiony zdrową wątrobą) a mają niską wirację HBV i prawidłowy ALT, nie mogą być w ogóle leczeni przeciwwirusowo. Tymczasem według aktualnej wiedzy medycznej oraz rekomendacji ekspertów (PGE HBV, EASL itd.), bezwzględnie wymagają leczenia, gdyż trwające zakażenie wirusowe przy jednoczesnym leczeniu immunosupresyjnym po przeszczepieniu, grozi szybką reaktywacją zakażenia i rozwojem procesu chorobowego w przeszczepionej wątrobie [7–10]. Finalnie chorzy z tej grupy są leczeni przeciwwirusowo w ramach refundacji NFZ na skutek decyzji NFZ/CF/DGL/2012/0750650/W/23616/BEW z dnia 12.09.2012, jednak TPZ nie porządkuje tej kwestii.

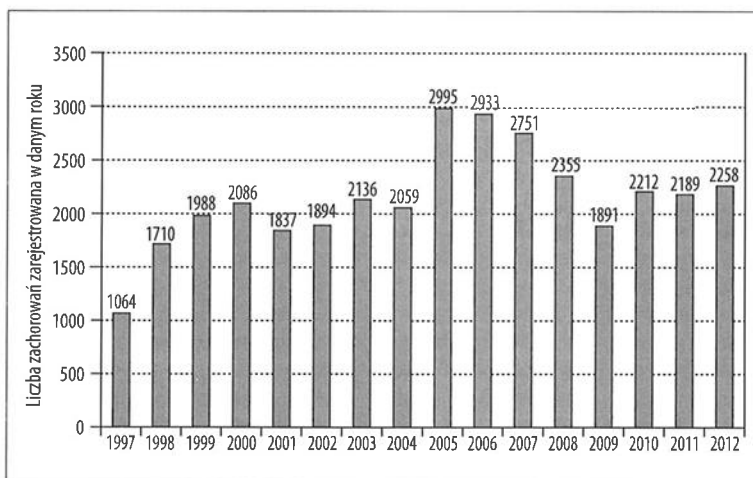
Kryteria wyłączenia z leczenia

TPZ określa jako kryterium wyłączenia z leczenia interferonem brak skuteczności tego leku definiowanej jako zmniejszenie poziomu wirerii w 12 tygodniu leczenia o co najmniej 1 log 10. Zalecenia EASL podkreślają, że chorzy u których nie osiągnięto powyższej redukcji wirerii wraz z obniżeniem HBsAg mierzonego ilościowo, mają bardzo małą szansę na uzyskanie odpowiedzi terapeutycznej na interferon. W monitorowaniu leczenia chorych w ramach TPZ nie wykonuje się jednak oznaczenia ilościowego HBsAg, w związku z czym samo kryterium niedostatecznego obniżenia wirerii nie jest zgodne z zaleceniami EASL dotyczącymi przerwania leczenia po 12 tygodniach [2]. Ponadto TPZ nakazuje zakończyć leczenie interferonem, gdy po 24 tygodniach leczenia wykrywalna jest jakakolwiek wirerii HBV DNA. Taki zapis dotyczący konieczności przerwania leczenia również nie ma odzwierciedlenia w rekomendacjach EASL [2].

Najwięcej kontrowersji w TPZ budzi niezgodna z rekomendacjami konieczność leczenia lamiwudyną, ale także wynikające z tego zapisu konsekwencje dotyczące przedwczesnego zakończenia leczenia lekami analogowymi o wysokiej barierze oporności. Uściślając: na skutek niezgodnego z rekomendacjami wprowadzenia do TPZ lamiwudyny jako leku I rzutu dla chorych HBeAg ujemnych, wprowadzono zapis o konieczności zakończenia takiego leczenia, jeśli u leczonego chorego po 6 miesiącach leczenia nadal stwierdza się wykrywalny HBV DNA w surowicy. W takiej sytuacji TPZ nakazuje zmianę AN na inny po uzyskaniu wyniku wiogramu i sprawdzeniu adherencji pacjenta. Niestety, ta zasada nie odnosi się wyłącznie do lamiwudyny i obejmuje wszystkie preparaty analogowe stosowane w ramach TPZ. Problem polega na tym, że jeśli leczymy chorego doświadczonego wcześniejszym niepowodzeniem terapii, z wysoką wiracją wyjściową, kolejnym lekiem analogowym, to w świetle TPZ taki lek także należy odstawić jeśli po 24 tygodniach leczenia nadal stwierdza się obecność wirerii HBV, nawet w sytuacji gdy obserwuje się znaczny jej spadek w stosunku do wartości wyjściowych. Z doświadczeń własnych a także licznych doniesień piśmiennictwa wiadomo jednak, że w takiej sytuacji potrzebny jest dłuższy czas leczenia aby osiągnąć negatywizację wirerii, a taki chory ma ogromne szanse na powodzenie terapii, jednak uzyskanie pożądanego efektu wymaga czasu dłuższego niż 24 tygodnie [11,12]. Należy zwrócić ponadto uwagę na to, że literalne trzymanie się zapisów TPZ może spowodować, że maksymalnie po 96 tygodniach terapii (każdy z 4 dostępnych leków analogowych stosowany przez 24 tygodnie) chory pozostanie bez żadnej opcji terapeutycznej. Może się tak stać w przypadkach licznych chorych HBeAg(–), z wysoką wiracją wyjściową, szczególnie wymagających leczenia, zagrożonych progresją choroby wątroby i rozwojem raka wątrobowo-komórkowego (udowodniony związek pomiędzy wysokością wirerii HBV a tymi zjawiskami) [13].

Monitorowanie leczenia w ramach TPZ

Liczne kontrowersje budzi ponadto zastosowanie Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych WZW (SMPT-WZW) zwłaszcza w kontekście omówionych powyżej zasad monitorowania wirerii HBV. TPZ nie precyzuje progu wirerii, poniżej którego mówimy o wirerii niewykrywalnej. W ośrodkach leczenia PZW B w Polsce stosowane są różne



Rycina 1. Liczba zachorowań na wirusowe zapalenie wątroby typu C rejestrowanych rocznie przez Narodowy Instytut Zdrowia, Państwowy Zakład Higieny w latach 1997–2012; w oparciu o meldunki o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce [4].

analiz epidemiologicznych i wyciągnięcie wniosków przydatnych w planowaniu strategii postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. W ostatnich trzech latach udało się przeprowadzić kilka takich badań, a ich najważniejsze wyniki zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu.

Przedstawione w niniejszej pracy zebrane informacje pozwalają na precyzyjne określenie sytuacji epidemiologicznej w zakresie zakażeń HCV w Polsce, co może być niezbędne dla przeprowadzania analiz farmakoekonomicznych związanych w procedurami rejestracji i finansowania nowych opcji terapeutycznych.

Przeciwciała anti-HCV

Zachorowania na wirusowe zapalenie wątroby typu C są rejestrowane w Polsce przez Narodowy Instytut Zdrowia, Państwowy Zakład Higieny od roku 1997 [4]. Obejmuje on wyłącznie zakażenia HCV, które zostaną zdiagnozowane przez lekarzy, a następnie zgłoszone i pozytywnie zweryfikowane w oparciu o kryteria definicji przypadku. Niestety system ten nie uwzględnia aktywnego wyszukiwania zakażeń HCV przez służby sanitarno-epidemiologiczne i jest uzależniony w dużej mierze od zdyscyplinowania placówek opieki zdrowotnej przeciętnych różnego rodzaju sprawozdawczością. Liczby zachorowań na wirusowe zapalenie wątroby typu C zarejestrowane w tym systemie w kolejnych latach od 1997 do 2012 roku zostały przedstawione na Rycinie 1.

Wyliczona w oparciu o liczbę zarejestrowanych przypadków zapadalność wahała się na przestrzeni ostatnich 16 lat od 2,58 (1997) do 7,85 (2005) zachorowań na 100 tysięcy mieszkańców, stabilizując się w ostatnich latach na poziomie 5,8 [4]. Jednocześnie obserwowana jest stała tendencja do częstszego występowania zakażeń u mężczyzn i w obszarach miejskich.

Jest oczywiste, że zarejestrowane w PZH przypadki nie ilustrują rzeczywistej liczby zakażeń HCV przebiegających w zdecydowanej większości w sposób utajony. Dlatego ocenę częstości występowania zakażeń HCV należy oprzeć na badaniach przesiewowych realizowanych w różnych populacjach. Jak wynika z Tabeli 1 wyniki tych badań przeprowadzonych w różnych populacjach wskazują na częstość występowania przeciwciał anti-HCV od 1,4% do 2,1% [5–8]. Przy czym najnowsze badanie Polskiej Grupy Ekspertów

HCV (PGE HCV), które objęło największe grupy chorych (17 930 osób), wykazało odsetek 1,42% wśród personelu placówek opieki zdrowotnej nie związanych z diagnostyką lub terapią chorób wątroby oraz 1,92% wśród pacjentów tych placówek [8]. Zupełnie inną populacją są krwiodawcy, którzy stanowią młodą, zdrową populację wyselekcjonowaną pod kątem niskiego prawdopodobieństwa zakażenia jeszcze przed wykonaniem badania w kierunku anti-HCV. Dlatego nie powinno dziwić, że w tej grupie osób zgłaszających się po raz pierwszy w celu honorowego oddania krwi częstość występowania przeciwciał była znacznie niższa i wynosi 0,6–0,86% [9,10]. Dane z krajów sąsiednich wskazują na rzadsze występowanie przeciwciał anti-HCV w Polsce niż w Rosji, Ukrainie na Litwie czy w Rumunii (2,5–6%), lecz częstsze niż w Czechach, Słowacji, Austrii czy na Węgrzech (0,5–1%) [2,11–14].

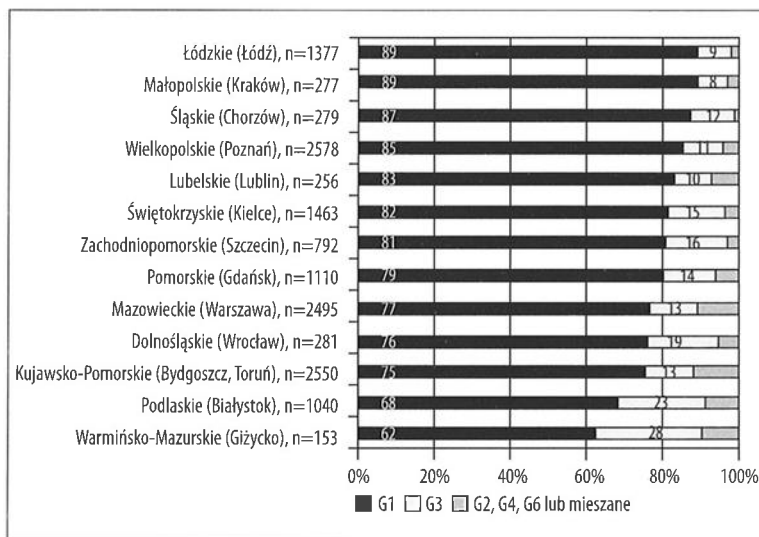
Przyjęcie wskaźnika 1,4–1,9% oznacza, że szacunkowa liczba osób posiadających przeciwciała anti-HCV, a więc wymagających pogłębionej diagnostyki, wynosi w Polsce 540–730 tysięcy (liczba ludności Polski wg danych z roku 2012–38 533 789).

HCV RNA

Kluczowym zagadnieniem jest częstość występowania aktywnych zakażeń HCV wyrażonych obecnością materiału genetycznego wirusa – HCV RNA, co de facto warunkuje rozpoznanie choroby, a nie tylko immunologicznego „śladu” zakażenia wyrażonego przeciwciałami. Jak wynika z Tabeli 1 odsetek dodatnich wyników badania HCV RNA u osób z obecnością przeciwciał anti-HCV wahał się od 28,1% do 100% [5,7,8]. Wbrew ustalonym opiniom zaledwie około 1/3 osób z przeciwciałami anti-HCV wykazuje replikację wirusa, co jest następstwem spontanicznej eliminacji zakażenia z wiekiem. Analiza zależności od wieku w największym polskim badaniu wykazała wyraźną tendencję wzrostową częstości występowania przeciwciał z 1,5% u osób poniżej 25 roku życia do 2,2% powyżej 40 roku życia, przy jednoczesnym odwrotnym trendzie częstości występowania HCV RNA odpowiednio 44 i 27% [8]. Wskazuje to na znaczenie spontanicznej eliminacji zakażenia wraz z wiekiem i czasem trwania zakażenia. W dużych analizach prowadzonych przez CDC i w stacjach krwiodawstwa, częstość stwierdzania HCV RNA, wśród osób z przeciwciałami anti-HCV występowała na podobnym poziomie 18 do 42%, [15–17]. Stoi to w sprzeczności z obiegowym poglądem o blisko 80% wskaźniku wiremii w tej populacji,

Tabela 1. Częstość występowania zakażeń HCV w Polsce w oparciu o najważniejsze publikacje.

Charakterystyka badanej populacji	Liczebność badanej populacji	Występowanie anty-HCV	HCV RNA(+) wśród anty-HCV(+)	Publikacja, rok
Ochotnicy, Gdańsk	2 561	1,87%	65,0%	Bielawski K i wsp., 2000 [5]
Krwiodawcy w latach 1998–2003, Białystok (pierwszorazowi)	44 298	0,5% (0,6%)	–	Chlabicz S i wsp., 2005 [9]
Krwiodawcy w latach 1994–2003, cała Polska (pierwszorazowi)	4 233 119	0,48% (0,86%)	–	Seyfried H i wsp., 2005 [10]
Studenci bez wywiadu WZW, Śląsk	1 068	1,4–1,7%	–	Brackowska B i wsp., 2006 [6]
Ochotnicy, Opole	143	2,1%	100,0%	Borzecka B i wsp., 2007 [7]
Pracownicy placówek opieki zdrowotnej nieleczących chorób wątroby	9 029	1,42%	28,1%	Flisiak R i wsp., 2011 [8]
Pacjenci placówek opieki zdrowotnej nieleczących chorób wątroby	8 901	1,92%	41,5%	Flisiak R i wsp., 2011 [8]

**Rycina 2.** Częstość występowania zakażeń poszczególnymi genotypami HCV, ze szczególnym uwzględnieniem G1 i G3 w województwach [20].

co może być prawdą wyłącznie w grupach preselekcjonowanych w trakcie kwalifikacji do leczenia. Jeżeli w oparciu o powyższe dane przyjmujemy, że 1/3 osób u których wykrywa się przeciwciała anty-HCV wykazuje obecność HCV RNA, a więc wymaga terapii, to można spodziewać się, że w Polsce liczba chorych wymagających terapii sięga 180–240 tysięcy.

Genotypy HCV

Z dotychczasowych nielicznych i obejmujących małe grupy chorych opracowań wynikało, że dominującym w Polsce genotypem jest genotyp (G) 1 występujący według różnych danych u 58–85% zakażonych HCV [18,19]. Jednak dopiero wielośrodkowa analiza obejmująca 14 651 chorych diagnozowanych w latach 2003–2012 przeprowadzona w 22 ośrodkach leczących chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, umożliwiła właściwą ocenę rozkładu genotypów HCV w Polsce. Stwierdzono zdecydowaną dominację G1, który występował u 79% badanych, gdy tymczasem G3 u 14%, a G4 u 5%. Genotypy 2 i 6 występowały sporadycznie a G5 nie był nigdy zidentyfikowany [20]. Możliwa do przeprowadzenia u 1411 chorych analiza subgenotypów

G1 wykazała zdecydowaną dominację G1b, który stwierdzano u 98% badanych, a pozostali byli zakażeni G1a. Rozkład genotypów u 83 współzakażonych HCV/HBV był podobny do stwierdzanego w monoinfekcjach HCV. Tymczasem we współzakażeniach HCV/HIV analizowanych u 391 chorych zakażenie G1 stwierdzono tylko u 33% chorych, a dominującym w tej populacji był G3 wykazany u 40% chorych [20].

Podobne do Polskich odsetki występowania G1 w Europie stwierdzano w Czechach (79,3%) oraz na Węgrzech (85,5%). Rzadsze występowanie G1 obserwowano w większości pozostałych krajów europejskich (Niemcy – 62%, Francja – 57%, Włochy – 62%, Hiszpania – 64%), a wyższe w Rosji (93–99%) i Rumunii (97%), [2].

Na przestrzeni analizowanych 10 lat częstość G1 w Polsce wykazywała tendencję wzrostową z 72% do 86%. Jednocześnie obserwowano zróżnicowanie geograficzne polegające na szczególnie wysokiej częstości występowania G1 w województwie łódzkim (89%) i śląskim (87%) przy jednoczesnym znacznie rzadszym na Podlasiu (68%) i Mazurach (62%) (Rycina 2). Jednocześnie to właśnie w Polsce

północno-wschodniej odnotowano najwyższą częstość występowania G3 (odpowiednio 23 i 28%) [20].

Publikowane w ostatnich latach wyniki badań populacji podlaskiej potwierdziły pewną odrębność regionalną tego terenu w zakresie występowania poszczególnych genotypów HCV. Po roku 2000 zaobserwowano wzrost częstości zakażeń G3 z 19% do 39% [18]. Pomiędzy rokiem 2002, a 2009 zakażenia G3 występowały z częstością utrzymującą się na poziomie od 26% do 34%, a dominujący G1 w granicach 55–70%. Jednocześnie w roku 2007 nastąpił gwałtowny wzrost odsetka rejestrowanych zakażeń G4 z 4% do 10%, a w roku 2010 nawet do 13% [21]. Jak wynika z analizy 290 zakażonych G4 chorych pochodzących z podlasia, aż 60% z nich uległo zakażeniu prawdopodobnie podczas stosowania dożylnych narkotyków, a 51% było dodatkowo zakażonych HIV [22].

Czynniki ryzyka zakażenia HCV

W trzech badaniach nad występowaniem zakażenia HCV w Polsce stwierdzono blisko dwukrotnie częstsze występowanie zakażenia HCV wśród mężczyzn [5,7,8]. Jednocześnie w badaniu PGE HCV wykazano, że płeć męska stanowi statystycznie istotny niezależny czynnik ryzyka obecności przeciwciał anti-HCV [8]. Już w badaniu z lat 1991–1995 zwrócono uwagę na zabiegi chirurgiczne i hospitalizacje jako czynniki ryzyka zakażeń HCV [23]. W późniejszych latach dodatkowo dostrzeżono transfuzje krwi dokonywane przed rokiem 1992 jako jeden z ważniejszych czynników ryzyka zwłaszcza u kobiet, a stosowanie dożylnych narkotyków u mężczyzn [24–26]. W najnowszym badaniu PGE HCV zidentyfikowano jako statystycznie istotne niezależne czynniki ryzyka obecności anti-HCV następujące zjawiska: więcej niż trzy hospitalizacje w życiu (OR: 1,8), transfuzje krwi przed rokiem 1992 (OR: 2,9) oraz przyjmowanie dożylnych narkotyków (OR: 6,2), [8].

Piśmiennictwo:

1. Negro F, Albert A: The global health burden of hepatitis C virus infection. *Liver Int*, 2011; 31 (Suppl.2): 1–3
2. Cornberg M, Razavi HA, Alberti A i wsp.: A systematic review of HCV epidemiology in Europe, Canada, and Israel. *Liver Int*, 2011; 31 (Suppl. 2): 30–60.
3. Sievert W, Altraif I, Razavi HA i wsp.: A systematic review of HCV epidemiology in Asia, Australia, and Egypt. *Liver Int*, 2011; 31 (Suppl.2): 61–80
4. Meldunki o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce. <http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/>
5. Bielawski K, Własiuk M, Truskolawska M i wsp.: HCV infection in Poland. *Arch Med Res*, 2000; 31: 532–35
6. Brackowska B, Kowalska M, Zejda JE i wsp.: Prevalence and basic determinants of hepatitis C antibodies in medical students in Katowice, Poland. *Przegl Lek*, 2006; 63: 539–42
7. Borzecka B, Bludzin W: The program of early detection of HCV infection. *Przegl Epidemiol*, 2007; 61: 733–38
8. Flisiak R, Halota W, Horban A i wsp.: Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterology Hepatology*, 2011; 23: 1213–17
9. Chlabicz S, Bonifatiuk I, Radziwon P: Prevalence of hepatitis C virus antibodies among blood donors in north-eastern Poland. *Hepatol Res*, 2005; 33: 206–10
10. Seyfried H, Brojer E, Grabarczyk P i wsp.: Prevalence of hepatitis C virus markers in Polish blood donors in 1994–2003. *Przegl Epidemiol*, 2005; 59: 807–14
11. Kalinina O, Norder H, Vetrov T i wsp.: Shift in predominating subtype of HCV from 1b to 3a in St. Petersburg mediated by increase in injecting drug use. *J Med Virol*, 2001; 65: 517–24
12. Ambrozaitis A, Zagminas KS, Balci IG, Widell A: Hepatitis C in Lithuania: incidence, prevalence, risk factors and viral genotypes. *Clin Diagn Virol*, 1995; 4: 273–84
13. Viazov S, Kuzin S, Paladi N i wsp.: Hepatitis C virus genotypes in different regions of the former Soviet Union (Russia, Belarus, Moldova and Uzbekistan). *J Med Virol*, 1997; 53: 36–40
14. Esteban JL, Saulea S, Quer J: The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol*, 2008; 48: 148–62
15. Brojer E: Serological and molecular markers of HCV infection in Polish blood donors. *Przegl Epidemiol*, 2005; 59: 511–17
16. Contreras AM, Tinoco E, Celis A i wsp.: Hepatitis C antibody intraassay correlation: is retest in duplicate necessary? *Transfusion*, 2007; 47: 1686–90

Występowanie genotypów IL28B

Najlepiej poznany wskaźnikiem genetycznym przepowiadającym skuteczność leczenia, a także eliminacji spontanicznej zakażenia HCV jest polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP) w zakresie rs12979860 zlokalizowanym w pobliżu miejsca kodującego IL28B. Optymalne dla skuteczności leczenia i eliminacji spontanicznej jest występowanie genotypu CC, a znacznie gorsze rokowniczo są genotypy CT i TT. Z przeprowadzonej w roku 2012 analizy danych 1015 pacjentów kwalifikowanych w 5 ośrodkach (Białystok, Bydgoszcz, Kraków, Łódź, Szczecin) do leczenia anti-HCV, prezentowanych podczas XVII Warsztatów Hepatologicznych wynika, że genotyp CC występuje u 31% polskich pacjentów zakażonych HCV, a genotypy CT i TT odpowiednio u 51% i 18% [27]. Oznacza to nieco rzadsze występowanie genotypu CC w porównaniu z danymi raportowanymi u rasy kaukaskiej w innych krajach europejskich, gdzie odsetki wahały się w granicach 36–44%. Może być to powiązane z przedstawionym wcześniej wyższym odsetkiem trudniejszych w terapii zakażeń G1 HCV.

Podsumowanie

- Przeciwciała anti-HCV występują u 1,4–1,9% mieszkańców Polski (szacunkowo anti-HCV można stwierdzić u 540–730 tys. osób).
- HCV RNA jest stwierdzane u 1/3 osób z przeciwciałami anti-HCV (szacunkowo HCV RNA może być obecny u 180–240 tys. osób).
- Dominującym jest genotyp 1 HCV (79%) z przewagą subgenotypu 1b (98%), a w następnej kolejności 3 (14%) i 4 (5%).
- Niezależnymi czynnikami ryzyka zakażeń HCV są częste hospitalizacje, transfuzje krwi przed rokiem 1992 oraz przyjmowanie dożylnych narkotyków.
- Genotyp CC związany z polimorfizmem rs12979860 (IL28B) występuje u 31% pacjentów, a genotypy CT i TT odpowiednio u 52% i 18%.

17. Pham TNQ, Mulrooney-Cousins PN, Mercer SE i wsp.: Antagonistic expression of hepatitis C virus and alpha interferon in lymphoid cells during persistent occult infection. *J Viral Hepatitis*, 2007; 14: 537–48
18. Chlabicz S, Flisiak R, Kowalczyk O i wsp.: Changing HCV genotypes distribution in Poland – relation to source and time of infection. *J Clin Virol*, 2008; 42: 156–59
19. Brojer E, Gronowska A, Medynska J i wsp.: The hepatitis C virus genotype and subtype frequency in hepatitis C virus RNA-positive, hepatitis C virus antibody-negative blood donors identified in the nucleic acid test screening program in Poland. *Transfusion*, 2004; 44: 1706–10
20. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I i wsp.: Występowanie genotypów HCV w Polsce. *Przegl Epidemiol* 2013 (w druku)
21. Kozłowski P, Pogorzelska J, Łapiński TW i wsp.: Występowanie genotypów HCV i polimorfizmu SNP rs12979860 wśród zakażonych HCV Północno Wschodniej Polski. *Przegl Epidemiol*, 2012; 66: 335–39
22. Chlabicz S, Flisiak R, Lapinski TW i wsp.: Epidemiological features of patients infected with HCV genotype 4 in Poland: Epidemiology of HCV genotype 4 in Poland. *Hepat Mon*, 2011; 11: 191–94
23. Warunek W, Librant-Suska M, Krukowiecki J i wsp.: Epidemiologic and clinical characteristics of patients with hepatitis type C on the bases of selected parameters. *Folia Med Cracov*, 1996; 37: 71–79
24. Chlabicz S, Grzeszczuk A, Prokopowicz D: Medical procedures and the risk of iatrogenic hepatitis C infection: case-controlled study in north-eastern Poland. *J Hosp Infect*, 2004; 58: 204–9
25. Chlabicz S, Flisiak R, Grzeszczuk A i wsp.: Known and probable risk factors for hepatitis C infection: a case series in north-eastern Poland. *World J Gastroenterol*, 2006; 12: 141–45
26. Labędzka H, Simon K, Gladysz A: Clinical and epidemiological assessment of hepatitis C virus infection among voluntary blood donors. *Med Sci Monit*, 2002; 8(8): CR591–96
27. Halota W: Rozmieszczenie genotypów IL-28B HCV w świetle badań prowadzonych w Polsce. XVII Warsztaty Hepatologiczne, Ryn 23–25.05.2012

Leczenie zakażeń HCV – rekomendacje ekspertów a programy terapeutyczne NFZ

Hepatitis C treatment – experts recommendation and the National Health Fund therapeutic programmes

Waldemar Halota, Dorota Dybowska, Anita Olczak

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Collegium Medicum Uniwersytetu im Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz, Polska

Summary: The Polish HCV Experts Group (PGE HCV) systematically updates hepatitis C treatment recommendation parallel to appearance of new possibilities. Inhibitors of HCV protease were introduced to therapeutic standards at the time of their registration. The decision was made due to their high effectiveness and an increasing group of patients with the genotype 1 HCV infection previously treated ineffectively. Although the registration was made almost two years ago, the National Health Fund (NFZ) has not considered triple therapy into Polish therapeutic programmes. In this respect, Poland is an exception in The European Union.

Słowa kluczowe: inhibitory proteazy • programy terapeutyczne • standardy leczenia HCV • NFZ • PGE HCV

Key words: protease inhibitors • therapeutic programmes • standards of hepatitis C treatment • the National Health Fund • the Polish HCV Experts Group

Adres do korespondencji: Waldemar Halota, Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, Polska, e-mail: kikchzak@cm.umk.pl

Wstęp

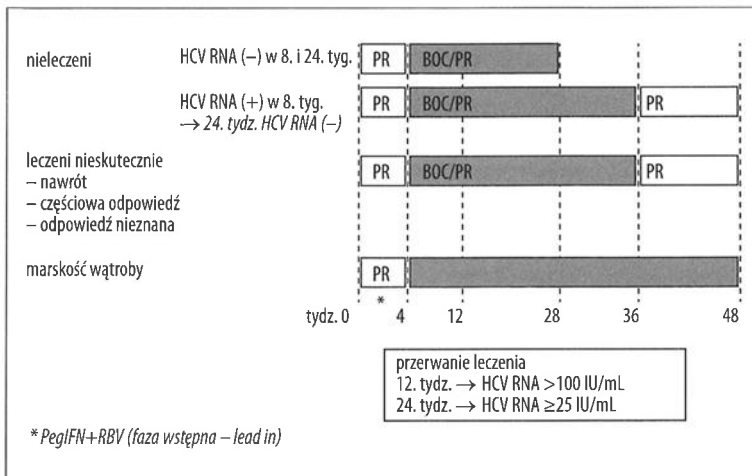
Szacuje się, że 2% Polaków jest zakażonych wirusem HCV, co w liczbach bezwzględnych oznacza ponad 700 000 osób. Prawdopodobnie większość z nich została zakażona jatrogenie, aczkolwiek wieloletni bezobjawowy przebieg tych zakażeń utrudnia lub wręcz uniemożliwia ustalenie czasu i miejsca ekspozycji. Wskazuje się, że u 20% osób zakażonych HCV dochodzi do spontanicznej eliminacji wirusa, a w pozostałych rozwija się zakażenie przewlekłe wywołujące zapalenie wątroby. Progresja choroby dotyczyć będzie co piątej osoby z tej grupy. W tych przypadkach ujawni się na etapie marskości wątroby lub raka wątrobowokomórkowego. Karcynogeneza dotyka rocznie kilku procent chorych z marskością wątroby. Jedyną metodą zapobieżenia tym nieuchronnym konsekwencjom historii naturalnej zakażenia HCV jest wcześniejsze jego rozpoznanie i właściwe postępowanie medyczne [1,2].

W świetle dostępnych danych jednoznacznie wynika, że proces diagnozowania tych zakażeń w Polsce jest zbyt powolny. Brak systemowych procedur diagnostycznych powoduje, że przypadki zakażenia HCV często wykrywa się przypadkowo. Szacuje się, że dotychczas w Polsce wykryto niespełna 60 000 przypadków zakażenia HCV a leczenie przeciwwirusowe zastosowano u mniej niż 20 000 osób [2,3]. Niekorzystną cechą omawianej epidemii w Polsce jest dominacja zakażeń genotypem 1 HCV, co dotyczy około 80% zakażeń. W pozostałych 20% są to zakażenia genotypem 3 oraz genotypem 4 HCV.

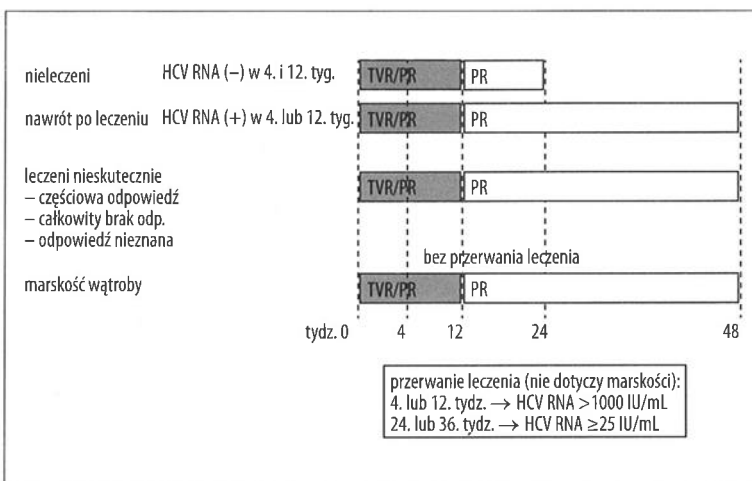
Przez wiele lat jedynym standardem terapii przeciwwirusowej u pacjentów z zakażeniem HCV było stosowanie interferonu pegylowanego i rybawiryny przez 6 lub 12 miesięcy, rzadziej 18 miesięcy. Mimo, iż eksperci dopuszczają w określonych przypadkach skrócenie okresu terapii do 16 tygodni, nie znajduje to zastosowania w praktyce klinicznej. Czas leczenia zdeterminowany jest genotypem zakażającym oraz kinetyką wirerii HCV w przebiegu terapii [4]. Genotyp 1 HCV charakteryzuje się stosunkowo niską wrażliwością na klasyczną terapię, co powoduje, że ponad połowa pacjentów otrzymujących terapię interferonem pegylowanym i rybawiryną leczoną jest nieskutecznie. Szansą dla tych pacjentów są leki z grupy inhibitorów proteazy HCV, z których dwa boceprewir (Victrelis) firmy MSD oraz telaprewir (Incivo) firmy Janssen zostały zarejestrowane w pierwszej połowie 2011 roku. Dołączone do interferonu i rybawiryny znacznie podnoszą efektywność terapii. Dotyczy to zarówno chorych wcześniej nieleczonych, jak i leczonych nieskutecznie zakażonych genotypem 1 HCV [5,6].

Polska Grupa Ekspertów HCV niemal równocześnie z rejestracją inhibitorów proteazy HCV zarekomendowała włączenie ich do standardu terapeutycznego (Rekomendacje PGE HCV – 2011) w przypadkach zarówno leczenia pierwszorazowego, jak i reterapii [7].

Zgodnie z tymi zaleceniami, lekarz praktyk dysponuje wyborem rodzaju terapii. Nie ma jednak wątpliwości, że wysoki koszt schematów trójkowych będzie wymuszał precyzyjną



Rycina 1. Terapia trójkłowa z zastosowaniem boceprewiru.



Rycina 2. Terapia trójkłkowa z zastosowaniem telaprewiru.

selekcję pacjentów, dlatego trudno się spodziewać, że terapia trójkłkowa będzie szeroko dostępna. W pierwszym rzędzie powinna być ona oferowana pacjentom z zaawansowanymi chorobami wątroby, wcześniej leczonym nieskutecznie oraz źle prognozującym na leczeniu dwukłkowym w świetle oznaczeń polimorfizmu interleukiny 28B. Terapia interferonem i rybawiryną jest uzasadniona u chorych z allelem CC, czyli u około 30% zakażonych genotypem 1 HCV, gdyż jej skuteczność dorównuje schematom uwzględniającym inhibitory proteazy. Allele CT występujące u około połowy i TT u pozostałych zakażonych są negatywnymi predyktorami terapii standardowej, co uzasadnia włączenie tych pacjentów do nowych metod leczenia. Przedstawione ograniczenia nie wynikają z omawianych rekomendacji lecz z dyskusji prowadzonych w gronie znawców przedmiotu.

Kogo leczymy według rekomendacji PGE HCV z roku 2011

Standardy terapeutyczne przewidują leczenie chorych z ostrym i przewlekłym zapaleniem wątroby, wyrównaną marskością wątroby, nawrotem zakażenia HCV po przeszczepieniu wątroby, jak również jego pozawątrobową manifestacją. Z opracowania tego jasno wynika, że im szybciej wdrożymy leczenie, tym łatwiej o sukces terapeutyczny.

W przypadku trudności w dostępie do leków, w pierwszej kolejności leczymy chorych z zaawansowanym włóknieniem

wątroby (S>I), oczekujących na przeszczepienie wątroby lub po tym zabiegu, hemodializowanych, zwłaszcza oczekujących na przeszczepienie nerki, współzakażonych HBV lub HIV, a też z pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV (błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, krioglobulinemia, liszaj płaski, porfiria skórna).

Standardy przewidują zarówno leczenie dwulekowe z zastosowaniem interferonu (zwłaszcza pegylowanego) i rybawiryny jak i w przypadkach zakażeń genotypem 1 HCV leczenie trójkolkowe z dołączeniem jednego z inhibitorów proteazy. Monoterapia którymś z preparatów interferonu (naturalny, rekombinowany, pegylowany) przewidziana jest w przypadkach leczenia ostrego wzw typu C lub przewlekłych zapaleń wątroby typu C u osób z przeciwwskazaniami do rybawiryny. Terapia dwulekowa winna być rutynowo stosowana w zakażeniach genotypami innymi niż 1 HCV u dorosłych oraz niezależnie od zakażającego genotypu u dzieci powyżej 3 roku życia.

Czas leczenia zależy od genotypu HCV, wyjściowej wirēmii i rodzaju kinetyki wirēmii; szybkiej odpowiedzi wirusowej (niewykrywalna wirēmia HCV po 4 tygodniach terapii), wczesnej pełnej lub częściowej odpowiedzi wirusologicznej (niewykrywalna wirēmia w 12 lub w 24 tygodniu pod warunkiem, że w 12 obniżyła się o co najmniej 2 logarytmy). W konsekwencji standardy przewidują prowadzenie terapii zakażeń HCV przez okres od 16 do 72 tygodni. Chorych

z wyrównaną marskością wątroby rutynowo leczymy przez 72 tygodnie niezależnie od zmian kinetyki wirerii. W przypadku leczenia dwulekowego bezpośredni wpływ na jego skuteczność ma tak zwana adherencja, co w tym przypadku oznacza przyjęcie 80% dawek obu leków w 80% przewidzianego czasu terapii [4].

Rekomendacje zalecają leczenie chorych zakażonych genotypem 1 HCV inhibitorami proteazy zgodnie z ich charakterystyką produktu leczniczego. Zasady terapii trójkowych z zastosowaniem boceprewiru i telaprewiru przedstawiono na Rycinach 1 i 2. Leczenie prowadzi się przez 48 tygodni; wyjątkiem są pacjenci wcześniej nieleczeni, u których przewidziano 28 tygodniową terapię z zastosowaniem boceprewiru oraz 24 tygodniową terapię z zastosowaniem telaprewiru. U leczonych boceprewirem włączenie leku następuje po 4 tygodniowym okresie terapii dwulekowej (faza wstępna, ang. *lead-in*) [5–7].

Rekomendacje a programy NFZ

Mimo upływu dwóch lat od zarejestrowania w Unii Europejskiej nowych leków do terapii zakażeń HCV, polski pacjent jest ich pozbawiony. Zarządzenie Prezesa NFZ z 10 października 2011 nie przewiduje leczenia trójkowego mimo, że ukazało się w tym samym czasie kiedy rekomendacje PGE HCV. Opieszałość Narodowego Funduszu Zdrowia jest podyktowana jak się zdaje względami finansowymi. Uzyskane

jednak w ten sposób korzyści są pozorne, gdyż część pacjentów z grupy chorych oczekujących na reterapię straci szansę skuteczniejszego leczenia ze względu na progresję choroby. Również pierwszorazowe terapie dwulekowe wśród pacjentów z niekorzystnymi jej prognozykami są przykładem marnowania środków materialnych. To oni niemal bez wyjątku zakwalifikują się do reterapii, czyli refinansowania wcześniej nietrafnych decyzji terapeutycznych. Brak możliwości leczenia trójkowego w programach terapeutycznych NFZ-u to najważniejszy ich mankament.

W tym miejscu należy wskazać, że u pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitory proteazy podnoszą skuteczność terapeutyczną leczenia standardowego prawie dwukrotnie: w przypadku boceprewiru z 38% do 66% a u leczonych telaprewirem z 40 do 75% [8,9]. Efektywność tej terapii u chorych wcześniej leczonych nieskutecznie jest jeszcze wyższa, gdyż u leczonych boceprewirem w zależności od typu braku odpowiedzi na leczenie (nawrót, częściowa odpowiedź) wynosi 75% i 52% do odpowiednio 29% i 7% w terapii standardowej. W tych grupach chorych telaprewir charakteryzował się w przypadku nawrotu 85% vs 13%, w częściowej odpowiedzi wirusowej 42% vs 10%, a u nie odpowiadających 25% do 5% [10–12]. Odsetki skutecznych wyleczeń, a co za tym idzie względy finansowe przesadzają o celowości włączenia inhibitorów proteazy do programów terapeutycznych NFZ. Znakomita większość krajów Unii Europejskiej zalety tych terapii zauważyła znacznie wcześniej.

Piśmiennictwo:

1. Craxi A, Pawlotsky JM, Wedemeyer H i wsp.: EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 2011; 55: 245–64
2. Cornberg M, Razavi HA, Alberti A i wsp.: A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int*, 2011, (Suppl. 2) 31: 30–60
3. Flisiak R, Halota W, Horban A i wsp.: Analysis of risk factors related to HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011; 23: 1213–17
4. Halota W, Boroń-Kaczmarek A, Cianiara J i wsp.: Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C – maj 2010. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV. *Med Sci Rev – Hepatologia*, 2010; 10: 65–66
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Incivo, 2011
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Victrelis, 2011
7. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A i wsp.: Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV, 2011 rok. Zakażenia, 2011; 6: 79–83
8. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR i wsp.: Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 2011; 364: 1195–206
9. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G i wsp.: Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 2011; 364: 2405–16
10. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E i wsp.: Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 2011; 364: 1207–17
11. Vierling JM, Flamm SL, Gordon SC i wsp.: Efficacy of Boceprevir in prior null responders to Peginterferon/Ribavirin: the PROVIDE study. *Hepatology*, 2011; 54(Suppl.): 931
12. Zeuzem S, Andreone P, Pol S i wsp.: Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*, 2011; 364: 2417–28

*Choroby wątroby
a układ krążenia*

Wątroba w chorobach serca

Liver in patients with cardiac disease

Marta Wawrzynowicz-Syczewska¹, Krzysztof Jankowski²

¹ Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin, Polska

² Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Summary: Liver involvement is frequent in cardiac failure. In backward cardiac failure liver congestion, hepatomegaly and non-specific liver biochemical test abnormalities are observed, whereas in forward cardiac failure liver damage has an ischemic character with a very characteristic pattern of rapid rise and fall in serum aminotransferase levels. Severity of liver damage depends on the severity of cardiac failure. There is no specific treatment of liver dysfunction. Treatment of choice is the improvement of cardiac function.

Słowa kluczowe: wątroba zastoinowa • niedokrwiennie zapalenie wątroby • niewydolność serca

Key words: liver congestion • ischemic hepatitis • cardiac failure

Adres do korespondencji: Marta Wawrzynowicz-Syczewska, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, SP Wojewódzki Szpital Zespolony im. Marii Skłodowskiej-Curie – Oddział Hepatologii, ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin, Polska, e-mail: martaws@wp.pl

Wstęp

Zaburzenia funkcji wątroby mogą być powikłaniem zarówno ostrej niewydolności serca jak i przewlekłej zastoinowej choroby serca. Niedomoga serca jako pompy skutkuje spadkiem pojemności minutowej, zastojem żylnym i zatrzymywaniem płynów w przestrzeni pozakomórkowej. Zaburzenia hemodynamiczne w krążeniu systemowym, po osiągnięciu pewnych wartości krytycznych, wpływają na krążenie wątrobowe, prowadząc albo do zastoju krwi w wątrobie, albo do upośledzonego przepływu krwi przez tętnicę wątrobową, co niezależnie od mechanizmu powoduje niedotlenienie komórek wątrobowych i ich uszkodzenie. Podwójne unaczynienie – poprzez żyłę wrotną i tętnicę wątrobową – oraz pewne mechanizmy kompensacyjne zapewniają wątrobie stosunkowo stabilne zaopatrzenie w utlenowaną krew, dlatego zaburzenia funkcji wątroby wtórne do niedomogi krążenia są wyrazem ciężkiej niewydolności pracy serca. Tętnica wątrobowa dostarcza do wątroby nie więcej niż 30% krwi, ale ponad połowę tlenu. Spadek rzutu minutowego serca oznacza spadek przepływu przez tętnicę wątrobową, ale proporcjonalnie objętość napływającej krwi do wątroby w porównaniu do objętości pozostałego krążenia pozostaje niezmieniona. Spadek napływu wrotnego krwi do wątroby albo spadek ciśnienia w zatokach wątrobowych skutkuje odruchowym wzrostem przepływu krwi przez tętnicę wątrobową. Upośledzony napływ krwi przez tętnicę wątrobową nie powoduje wprawdzie wzrostu przepływu przez żyłę wrotną, ale jest kompensowany przez wzmoczoną ekstrakcję tlenu w zatokach żylnych, a hiperkapnia powoduje rozszerzenie naczyń i wtórnie wzrost napływu krwi do wątroby.

Z wątroby krew zbierana jest przez żyły wątrobowe – prawą, lewą i środkową, które po utworzeniu wspólnego pnia uchodzą do żyły głównej dolnej. Zastój w żyłę głównej dolnej lub zakrzepica żył(y) wątrobowej skutkuje zastojem krwi w wątrobie, przekrwieniem narządu, niedotlenieniem komórek wątrobowych i ich uszkodzeniem. Najbardziej podatna na uszkodzenie i martwicę jest strefa 3 gronka wątrobowego, które jest podstawową funkcjonalną strukturą w wątrobie. W strefie tej, najbardziej oddalonej od aferentnych naczyń wątrobowych, komórki fizjologicznie otrzymują najmniej tlenu i składników odżywczych, i są najbardziej podatne na działanie toksyn wątrobowych i niedotlenienia.

Lewokomorowa niewydolność serca powoduje spadek rzutu minutowego i upośledzenie napływu krwi bogatej w tlen do wątroby. Jednocześnie spadek saturacji krwi tętniczej pogłębia niedotlenienie. Wskutek mechanizmów opisanych powyżej dopiero spadek tętniczego napływu krwi do wątroby o $\geq 70\%$ upośledza pobór tlenu przez wątrobę i wywołuje jej uszkodzenie hipoperfuzyjne.

Niewydolność prawokomorowa skutkuje zastojem żylnym i przekrwieniem zatok wątrobowych. Poszerzenie zatok utrudnia dyfuzję tlenu i metabolitów do komórek wątrobowych. Ponadto długotrwały zastój krwi w zatokach prowadzi do ich włóknienia, co dodatkowo upośledza kontakt krwi z komórkami. Dawniej włóknienie wtórne do długotrwałego zastoj żylnego z całymi konsekwencjami klinicznymi niedomogi funkcji wątroby określano marskością sercową. Obecnie takie zaniedbane przypadki są bardzo rzadkie. Niewydolność prawo- i lewokomorowa serca prowadzą do niedotlenienia hepatocytów, ich martwicy i upośledzenia funkcji wątroby [1].

Nie zawsze niedokrwienne uszkodzenie wątroby związane ze spadkiem pojemności minutowej serca jest jawne klinicznie i znajduje swoje odzwierciedlenie w wartościach parametrów laboratoryjnych. Dopiero spadek rzutu poniżej 2.0 L/min/m² może skutkować pojawieniem się zaburzeń biochemicznych ze strony wątroby, a poniżej 1.5 L/min/m² ujawnia się w postaci wzrostu aktywności enzymów wątrobowych u ponad 80% chorych. Niedotlenienie strefy trzeciej gronka wątrobowego w typowy sposób przejawia się wzrostem aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) i alaninowej (ALT), przekraczającym 20-krotność górnego zakresu normy, zwykle z przewagą AST, co jest określane jako *ischemic hepatitis* [2].

Przyczyny niewydolności serca, które mogą prowadzić do niedokrwiennego uszkodzenia wątroby to:

- choroba wieńcowa/zawał mięśnia sercowego,
- inne przyczyny ostrej niewydolności lewokomorowej ze wstrząsem kardiogennym,
- nadciśnienie tętnicze,
- zaciskające zapalenie osierdzia,
- serce płucne,
- wrodzone wady serca,
- nabyte wady zastawek w przebiegu choroby reumatycznej,
- guzkowe zapalenie tętnic, hemochromatoza i inne.

Objawy kliniczne

Dominują objawy niewydolności serca. Typowym „wątrobowym” objawem niewydolności serca jest hepatomegalia. Wątroba ma wzmoczoną spistość, zwykle jest tkliwa i gładka, o zaokrąglonym brzegu. U połowy chorych wystaje co najmniej 5 cm poniżej łuku żebrowego. Powiększeniu wątroby zwykle towarzyszy ból w prawym podżebrzu, związany z napięciem torebki wątrobowej. Czasami nad wątrobą wyczuwa się skurczowe pulsowanie jako wyraz nadciśnienia w prawym przedsionku i cofania krwi przez zastawkę trójdzielną. Przekrwienie żył centralnych i normalny wygląd przestrzeni bramnych daje makroskopowy obraz przypominający gałkę muszkatołową. Mikroskopowo dominuje martwica strefy trzeciej zrazika. Nacieki komórkowe są skąpe. W miarę pogłębiania się niewydolności serca martwica hepatocytów postępuje od strefy trzeciej do pierwszej. Przebudowa guzkowa miąższu jest rzadka i zwykle towarzyszy jej włóknienie błony wewnętrznej naczyń oraz zakrzepica małych i średnich żył wątrobowych. Z wyjątkiem w zaawansowanej marskości wątroby guzkowy miąższ wątroby niedokrwienne uszkodzenie wątroby jest odwracalne wraz z poprawą funkcji serca i ustępowaniem objawów jego niewydolności.

Śledziona jest wyczuwalna w badaniu palpacyjnym w dużo mniejszym odsetku przypadków (ok. 20%), a inne objawy nadciśnienia wrotnego, np. żyłaki przełyku, zdarzają się bardzo rzadko i wyłącznie w zaawansowanej marskości wątroby na tle zastoiny w krążeniu. Wodobrzusze obserwuje się u ok. 25% chorych z niewydolnością serca. Wynika ono z nadciśnienia w zatokach wątrobowych i wzrostu przepuszczalności naczyń, w tym chłonnych, a więc mechanizm jest inny niż w marskości wątroby. Płyn puchlinowy, w odróżnieniu od puchliny spowodowanej marskością, zawiera dużo białka z wysokim gradientem albumin pomiędzy osoczem i wodobrzuszem. Jeszcze częściej niż wodobrzusze obecne są obrzęki obwodowe i wysięk opłucnowy jako wyraz zastoiny w krążeniu systemowym. Często jest łagodna żółtaczka, ale

wysokie wartości bilirubiny należą do rzadkości. Piorunująca niewydolność wątroby jest rzadkim powikłaniem niewydolności serca. Powstaje najczęściej wskutek wstrząsu kardiogennego, a cechy uszkodzenia wątroby z nagłym znacznym wzrostem aktywności aminotransferaz pojawiają się po 2–3 dniach od nagłego załamania krążenia [3].

Objawy laboratoryjne

Wzrost aktywności aminotransferaz jest zasadniczo wprost proporcjonalny do ciężkości zaburzeń kardiologicznych, choć nie zawsze da się zaobserwować wyraźną zależność. Długotrwały wzrost ciśnienia w prawym przedsionku przejawia się 2–4-krotnym wzrostem AST i ALT, ale w stabilnej chorobie bez cech dekompensacji wartości aminotransferaz są u większości chorych prawidłowe. Istotny, a zwłaszcza gwałtowny wzrost aktywności AST i ALT z przewagą AST (>20-krotność normy) sugeruje niedokrwienne uszkodzenie wątroby (ang. – *ischemic hepatitis*) w przebiegu wstrząsu ze spadkiem ciśnienia tętniczego czy zaostrzenia w kardiomiopatii zastoinowej. Równolegle ze wzrostem aminotransferaz wzrasta wartość dehydrogenazy mleczanowej (LDH). W momencie poprawy krążenia obserwuje się szybki powrót aktywności AST, ALT i LDH do normy. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić wirusowe zapalenie wątroby i uszkodzenie wątroby indukowane lekami, ale w tych przypadkach obserwuje się wyraźną przewagę ALT (z wyjątkiem zatrucia paracetamolem). Pomocne w rozpoznawaniu niedokrwiennego uszkodzenia wątroby mogą być również takie wskazówki jak: współistniejące objawy przewlekłej choroby serca, nieodległy epizod zaostrzenia niewydolności serca, wyraźna hepatomegalia i jednocześnie z hipertransaminazemią pojawiająca się niedomoga nerek. Należy też pamiętać, że w chorobie wieńcowej wzrost aktywności AST może być wyłącznie pochodzenia sercowego, jako że sercowe miocyty są bardzo bogate w ten enzym. Łagodną żółtaczkę (bilirubina zwykle <4 mg%) obserwuje się u chorych z zastoinową niewydolnością serca. Na ogół w przewodzie jest bilirubina niezwiązana z związkiem z niewielką hemolizą, upośledzonym pobieraniem bilirubiny przez komórki wątrobowe i gorszą glukuronizacją. Wyższe wartości bilirubiny obserwuje się w ostrej niewydolności prawokomorowej. Podwyższony poziom fosfatazy zasadowej (AFP) spotyka się rzadko i to zwykle w zastoinowej niewydolności serca. Najczęściej notowane są wartości nie przekraczające 2-krotności górnej granicy normy z wyjątkiem hemochromatozy, która może być wspólnym mianownikiem choroby serca i choroby wątroby. Niekiedy regeneracja komórek wątrobowych w strefie okołowrotnej przyjmuje szczególnie charakter tzw. rozrostu guzkowego (*nodular regenerative hyperplasia*), co może iść w parze z izolowanym wzrostem AFP. Wydłużenie czasu protrombinowego (PT) i hipoalbuminemia są zwykle przejawem długotrwałego zastoiny w krążeniu. Hipoalbuminemia wynika nie tylko z upośledzonej syntezy wątrobowej, ale również z rozcieńczenia w wyniku retencji płynów [3,4]. Dożylna podaż wit. K nie prowadzi do korekcy PT; z dużą ostrożnością należy dawkować warfarynę.

Leczenie

Leczenie niedokrwiennego uszkodzenia wątroby czy zastoiny wątrobowego polega na leczeniu przyczyny pierwotnej. Poprawa wydolności serca wiąże się z szybką normalizacją parametrów wątrobowych i powrotem funkcji wątroby do

normy. Wyjątkiem jest zaawansowana zastoinowa choroba wątroby, określana jako „marskość sercowa”. Rokowanie w niedokrwienym uszkodzeniu wątroby jest na ogół złe, ale wysoka śmiertelność spowodowana jest niewydolnością serca, a nie niewydolnością wątroby. Złym objawem jest przedłużająca się żółtaczka.

Wykorzystanie parametrów biochemicznych przewlekłego niedokrwienego uszkodzenia wątroby w prognozowaniu wyniku operacji kardiochirurgicznych

W pierwszych miesiącach 2013 roku ukazało się kilka ciekawych doniesień o wykorzystaniu popularnej skali przewlekłego uszkodzenia wątroby MELD (ang. – *Model of End-Stage Liver Disease*) do oceny rokowania u chorych poddawanych operacjom kardiochirurgicznym lub pacjentów z niewydolnością serca, kwalifikowanych do transplantacji.

Assenza i wsp. retrospektywnie ocenili, czy za pomocą uproszczonego wskaźnika MELD-XI (wyliczanego jedynie w oparciu o stężenie bilirubiny i kreatyniny, ang. – *Model for End-stage Liver Disease eXcluding INR*) można ocenić rokowanie u chorych poddanych operacji Fontana. Jest to zabieg wykonywany w leczeniu paliatywnym wrodzonych wad serca, takich jak zespół hipoplazji lewego serca, zespół hipoplazji prawego serca, atrezja zastawki trójdzielnej, polegający na połączeniu żyły głównej dolnej z tętnicą płucną. W badanej grupie 96 chorych po operacji Fontana, obserwowanych przez blisko 6 lat, wskaźnik MELD-XI okazał się niezależnym predykatorem nagłego zgonu sercowego, zgonu z powodu niewydolności serca oraz konieczności przeszczepienia serca [5].

W grupie 172 chorych po plastyce lub wymianie zastawki trójdzielnej wskaźnik MELD-XI okazał się niezależnym czynnikiem prognostycznym zgonu w okresie wewnątrzszpitalnym.

U chorych z wartością MELD-XI ≥ 7 częściej dochodziło też do poważnych powikłań w okresie pooperacyjnym, takich jak niewydolność wielonarządowa, niewydolność nerek, wymagająca dializoterapii, przedłużona sztuczna wentylacja [6].

Oznaczenie wskaźnika MELD-XI jest alternatywą dla oceny dysfunkcji wątroby u pacjentów otrzymujących leki przeciwkrzepliwne. Wiadomo, że zaburzenia czynności wątroby u chorych z niewydolnością serca są związane z gorszym rokowaniem. Wykazano, że u chorych z niewydolnością serca, u których zastosowano sztuczne komory serca (ang. – *ventricular assist device*) w okresie oczekiwania na przeszczepienie serca, zmniejszenie wartości wskaźnika MELD-XI wiązało się z podobną śmiertelnością po transplantacji, jak u osób bez wcześniejszych zaburzeń czynności wątroby, co sugeruje istotną rolę prognostyczną wskaźnika MELD-XI [7].

Kato i wsp. w bardzo interesującym doniesieniu badali przydatność wskaźnika MELD-A (ang. – *Model for End-stage Liver Disease-Albumin*) do oceny ryzyka zgonu, konieczności wszczepienia sztucznych komór lub ponownej transplantacji w grupie 151 chorych z zaawansowaną niewydolnością serca (frakcja wyrzucania lewej komory LVEF $21 \pm 10,5\%$, szczytowe pochłanianie tlenu peakVO_2 $12,6 \pm 3,5$ ml/kg/min), kwalifikowanych do transplantacji. Analiza statystyczna wykazała, że badany parametr jest bardzo dobrym narzędziem prognostycznym wymienionych powyżej zdarzeń sercowo-naczyniowych w pierwszym roku po przeszczepieniu serca (OR 2,73, $p=0.006$) [8].

W badaniach Vanhuyse i wsp. wartość wskaźnika MELD ≥ 16 wskazywała na zwiększone ryzyko zgonu w okresie okołopooperacyjnym u pacjentów, u których przeszczepienie serca wykonywano w trybie nagłym. Autorzy uważają, że wskaźnik MELD powinien znaleźć swoje stałe miejsce w kwalifikacji chorych do przeszczepienia serca w takich przypadkach [9].

Piśmiennictwo:

1. Naschitz JE, Slobodin G, Lewis RJ i wsp.: Heart disease affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J*, 2000; 140: 111–20
2. Myers RP, Cerini R, Sayegh R i wsp.: Cardiac hepatopathy: clinical, hemodynamic, and histologic characteristics and correlations. *Hepatology*, 2003; 37: 393–400
3. Wong F, Blendis LM: The liver in heart failure. W: *Handbook of Liver Disease*, red. Lawrence S, Friedman i Emmett B. Keefe. Churchill Livingstone, 2004; II wyd.: 257–68
4. Kubo SH, Walter BA, John DHA i wsp.: Liver function abnormalities in chronic heart failure: influence of systemic hemodynamics. *Ann Intern Med.*, 1987; 147: 1227–30
5. Assenza GE, Graham DA, Landzberg MJ i wsp.: MELD-XI score and cardiac mortality or transplantation in patients after Fontan surgery. *Heart*, 2013; 99(7): 491–96
6. Tsuda K, Koide M, Kunii Y i wsp.: Simplified model for end-stage liver disease score predicts mortality for tricuspid valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013; Epub ahead of print
7. Yang JA, Kato TS, Shulman BP i wsp.: Liver dysfunction as a predictor of outcomes in patients with advanced heart failure requiring ventricular assist device support: use of the Model of End-stage Liver Disease (MELD) and MELD eXcluding INR (MELD-XI) scoring system. *J Heart Lung Transplant*, 2012; 31: 601–10
8. Kato TS, Stevens GR, Jiang J i wsp.: Risk stratification of ambulatory patients with advanced heart failure undergoing evaluation for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2013; 32: 333–40
9. Vanhuyse F, Maureira P, Mattei MF i wsp.: Use of the model for end-stage liver disease score for guiding clinical decision-making in the selection of patients for emergency cardiac transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013; Epub ahead of print

Zmiany w układzie krążenia u pacjentów z marskością wątroby

Changes in cardiovascular system in patients with liver cirrhosis

Zuzanna Rymarczyk, Elżbieta Borowiecka, Krzysztof Jankowski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Summary: Liver cirrhosis complicated by portal hypertension leads to many pathophysiological changes in cardiovascular system. This dysfunction is due to peripheral vasodilatation, which results in hyperdynamic circulation. Impaired systolic and diastolic cardiac function, electrographic abnormalities including QT prolongation are called cirrhotic cardiomyopathy. Two main pathologies of the pulmonary circulation – hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension are related with increased mortality among patients with liver cirrhosis and may disqualify from liver transplantation. The aim of this review is to summarize the pathological changes in circulation system in advanced liver diseases.

Słowa kluczowe: kardiomiopatia wrotna • marskość wątroby • zespół wątrobowo-płucny • nadciśnienie wątrobowo-płucne

Key words: cirrhotic cardiomyopathy • liver cirrhosis • hepatopulmonary syndrome • portopulmonary hypertension

Adres do korespondencji: Zuzanna Rymarczyk, Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej, ul. Lindley'a 4, 02-005 Warszawa, Polska, e-mail: zrymarczyk@wp.pl

Wstęp

Marskość wątroby i nadciśnienie wrotne powoduje szereg zmian w układzie krążenia. W zdekompensowanej marskości wątroby występuje zwiększenie objętości osocza, rozszerzenie naczyń tętniczych w krążeniu trzewnym. U licznych pacjentów obserwuje się cechy krążenia hiperkinetycznego: obniżenie systemowego oporu naczyniowego, obniżenie bądź też oscylowanie w dolnych granicach normy średniego ciśnienia krwi oraz zwiększenie częstości serca i pojemności minutowej [1,2].

Pomimo wzrostu pojemności minutowej, inotropowa i chro-notropowa odpowiedź mięśnia serca na fizjologiczne i farmakologiczne bodźce, jest osłabiona. Niektórzy autorzy określają ten stan mianem kardiomiopatii wątrobowej lub wrotnej [3,4]. Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym mogą być istotnym elementem patogenetycznym szeregu powikłań, takich jak wodobrzusze, krwawienia z żyłaków przełyku lub zespół wątrobowo-nerkowy [1,2].

Potwierdzona przez licznych autorów u chorych z marskością wątroby, dysfunkcja rozkurczowa mięśnia lewej komory, a u niektórych pacjentów także dysfunkcja skurczowa, może być powodem dekompensacji układu krążenia w sytuacjach stresogennych, takich jak wysiłek fizyczny, działanie niektórych leków, jak również podczas zabiegów chirurgicznych,

co zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, szczególnie po dużych operacjach, w tym po przeszczepieniu wątroby [2,5].

Innym problemem są zmiany w krążeniu płucnym, występujące u części pacjentów pod postacią nieprawidłowych poszerzeń naczyniowych lub bezpośrednich połączeń tętniczo-żyl-nych (tzw. *shunt*y płucne), co w połączeniu z nieprawidłową funkcją płuc i zaburzeniami dyfuzji gazów zostało określone mianem zespołu wątrobowo-płucnego (ZWP) [6,7].

U części pacjentów dochodzi do rozwoju nadciśnienia wątrobowo-płucnego (NWP) [7,8], które zostało włączone do grupy I w klasyfikacji nadciśnienia płucnego. Jest to powikłanie, którego stopień zaawansowania znacząco zwiększa ryzyko okołooperacyjne i może decydować o dyskwalifikacji z przeszczepienia wątroby [9].

Krążenie hiperkinetyczne

Krążenie hiperkinetyczne jest charakterystyczne dla chorych z marskością wątroby i zależy przede wszystkim od wzrostu pojemności minutowej serca (wtórnie do zwiększonego powrotu żylnego), od częstości serca i kurczliwości mięśnia sercowego.

W bardzo wczesnej fazie marskości wątroby brak jest cech krążenia hiperkinetycznego. Wraz z progresją choroby

obserwuje się równoległe pojawienie się i nasilanie tych cech. Obniżenie systemowego oporu naczyniowego, związane z postępującą wazodylatacją, otwieranie się połączeń tętniczko-żylnych, wzrost objętości krwi oraz wzmożona aktywność układu współczulnego i układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) przyczyniają się do zwiększenia pojemności minutowej [1,2].

Pomimo wzrostu objętości krwi, dystrybucja płynów w krążeniu jest niejednorodna. Objętość krwi w sercu, krążeniu płucnym i w łożysku dużych tętnic jest najczęściej zmniejszona, podczas gdy łożysko trzewne charakteryzuje się zwiększoną objętością. Płucny opór naczyniowy najczęściej jest obniżony, chociaż u 2–8% chorych występuje nadciśnienie płucne [2]. Obniżenie objętości centralnej i tętniczej krwi oraz ciśnienia tętniczego krwi jest związane głównie ze wzrostem podatności tętnic, która nasila się wraz z nasilaniem się dysfunkcji wątroby. Podatność tętnic koreluje z wielkością objętości fali tętna, co można wykorzystać w praktyce, mierząc ten ostatni parametr.

Kluczem do powstania krążenia hiperkinetycznego wydają się być zmiany dotyczące krążenia trzewnego. Teoria humoralna próbuje wytłumaczyć, w jakim mechanizmie dochodzi do wazodylatacji w trzewnym układzie tętniczym. Zgodnie z tą teorią krążące substancje naczyniorozszerzające nie są degradowane w niewydolnej wątrobie lub omijają narząd w związku z otwartymi połączeniami wrotno-systemowymi. Dodatkowo wykazano zwiększoną wrażliwość tętnic na krążące wazodylatatory. Rozszerzenie łożyska tętnic trzewnych powoduje zmniejszenie systemowego oporu obwodowego i czasową hipowolemię. W efekcie dochodzi do uaktywnienia układu współczulnego, układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), zwiększenia produkcji wazopresyny, endoteliny i neuropeptydu Y z ich wpływem na układ krążenia: zwiększeniem rzutu serca, czynności serca i pojemności minutowej. W ten sposób wazodylatacja w łożysku trzewnym przekłada się na hiperkinetyczne krążenie systemowe. Jednak duże stężenia czynników wazodylatacyjnych sprawiają, że układ naczyń trzewnych nie reaguje w prawidłowy sposób na substancje wazokonstrykcyjne, przez co utrzymuje się rozszerzenie tego łożyska i względna hipowolemia w jego obszarze [2,10].

Uważa się, że za rozwój krążenia hiperkinetycznego u chorych z marskością wątroby odpowiada wzmożona produkcja przez śródbłonek naczyniowy tlenu azotu (NO), bowiem blokada syntezy NO znacząco podnosi ciśnienie tętnicze, obniża objętość osocza i zmniejsza retencję sodu u tych chorych. U pacjentów z marskością wątroby zaobserwowano, że aktywność NO zmienia się w różnych łożyskach naczyniowych. Może być podwyższona w łożysku trzewnym i nerkowym, a obniżona w krążeniu wewnątrzwątrobowym. Nie można wykluczyć, że oprócz śródbłonka naczyniowego, produkcja NO odbywa się w trzewnym autonomicznym układzie nerwowym (tzw. układ nieadrenergiczny, niecholinergiczny). Zaobserwowano, że po stymulacji zakończeń nerwowych tego układu, znajdujących się w mięśniówce gładkiej jelit, oraz w komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych, uwalniane są liczne substancje naczyniorozszerzające, m.in. NO, CGRP (ang. – *calcitonin gene-related peptide*), substancja P i VIP. Bierze się pod uwagę, że nadciśnienie wrotne indukuje zmiany w ścianie jelita, które stymulują neurony, powodując poprzez uwalnianie neurotransmiterów rozkurcz mięśniówki gładkiej w ścianie jelit i naczyń [11].

Czynnikami wpływającymi na produkcję NO są prawdopodobnie endotoksyny, jak również cytokiny zapalne, wśród których wymienia się czynnik martwicy guza TNF- α , interleukiny Il-1, Il-6 i interferon α . Nadprodukcja endotoksyn jest związana z przechodzeniem bakterii przez ścianę jelit. Osłabienie bariery jelitowej jest związane z faktem, że w naszym kręgu kulturowym najczęstszą postacią marskości wątroby jest marskość alkoholowa, co wiąże się ze zniszczeniem śluzówki jelitowej przez alkohol i ułatwieniem translokacji bakterii. Także niezależna od etiologii marskości wątroby zmiana struktury jelita związana z przekrwieniem i obrzękiem oraz uaktywnienie połączeń wrotno-systemowych, powoduje osłabienie bariery jelitowej [1].

Za silny czynnik wazodilatacyjny uważane są endokannabinoidy, których przedstawicielem jest anandamid. W marskości wątroby obserwowano wzrost stężenia anandamidu, jak również wzmożoną ekspresję receptora CB1 dla endokannabinoidów. Badania na szczurach udowodniły wpływ aktywacji receptora CB1 na napięcie ściany naczyń, zarówno w krążeniu systemowym, jak i trzewnym. Ponadto możliwy jest wpływ endokannabinoidów na rozwój nadciśnienia wrotnego, poprzez wpływ na apoptozę komórek wątrobowych. Udowodniono również, że w marskości wątroby endotoksyny bakteryjne stymulują produkcję endokannabinoidów. Część autorów rozważa wpływ endotoksyn na zwiększenie syntezy tlenu azotu, poprzez współzależność układu endokannabinoidów i NO, ale wyniki badań nie są jednoznaczne [1,12].

W marskości wątroby, szczególnie u chorych z wodobrzuszem i zespołem wątrobowo-nerkowym, obserwuje się także podwyższony poziom adrenomedulliny i CGRP – substancji o silnym działaniu wazodilatacyjnym. Niektórzy badacze podkreślają rolę VEGF (ang. – *vascular endothelial growth factor*) w angiogenezie i powstawaniu wrotno-systemowego krążenia obocznego. Mówi się także o gazowym siarkowodorze jako potencjalnym czynnikiem rozszerzającym naczynia.

U pacjentów z marskością wątroby wykazano dysfunkcję układu autonomicznego, zarówno współczulnego, jak i przywspółczulnego, korelującą z ciężkością choroby. Zaburzenia te przejawiają się z jednej strony wzmożoną aktywnością współczulną i zwiększeniem poziomu krążących katecholamin, z drugiej zaś zaburzoną odpowiedzią układu autonomicznego na wysiłek fizyczny [1]. Głównymi czynnikami wyzwalającymi nadreaktywność układu współczulnego jest dysfunkcja baroreceptorów, związana z obniżeniem ciśnienia tętniczego oraz stymulacja receptorów objętościowych, związana ze zmniejszeniem centralnej i tętniczej objętości krwi. Wśród chorych z marskością wątroby obserwuje się nieprawidłową reakcję ciśnienia w czasie próby ortostatycznej, prawdopodobnie w wyniku osłabienia funkcji baroreceptorów. Ciśnienie tętnicze po przyjęciu pozycji stojącej pozostaje niezmienione lub nawet wzrasta, co sprawia, że częstość występowania hipotonii ortostatycznej nie różni się istotnie w porównaniu ze zdrową populacją. Wzmożone napięcie współczulne w połączeniu ze zwiększoną ekspozycją na noradrenalinę może skutkować uszkodzeniem mięśnia serca i zaburzeniami funkcji β -receptorów. U niektórych pacjentów z marskością wątroby można w związku z opisanym uszkodzeniem mięśnia serca obserwować podwyższone poziomy troponin sercowych [2,4].

Niektórzy autorzy donoszą również o zaburzeniu funkcji nerwu błędnego, która związana jest częściowo z wpływem

Tabela 1. Kryteria rozpoznawania kardiomiopatii wrotnej [wg 2].

Kryteria diagnostyczne		
Dysfunkcja skurczowa	Dysfunkcja rozkurczowa ¹	Kryteria dodatkowe
- Zmniejszony wzrost pojemności minutowej (rzutu serca) w czasie wysiłku, obciążenia objętościowego, stymulacji farmakologicznej - Frakcja wyrzutowa w spoczynku <55%	- E/A* <1² - Wydłużenie czasu deceleracji >200 ms - Wydłużenie czasu relaksacji izowolumetrycznej	- Nieprawidłowości elektrofizjologiczne - Nieprawidłowa odpowiedź chronotropowa - Rozprężenie elektromechaniczne - Wydłużony odstęp QTc - Powiększenie lewego przedsionka - Wzrost masy mięśniowej serca - Podwyższony poziom BNP i pro-BNP - Podwyższony poziom troponiny I

¹ W oparciu o parametry echokardiograficzne; ² E/A – stosunek wczesnej do opóźnionej (predsionkowej) fazy napełniania lewej komory.

układu RAA i zaburzeniami czynności receptorów muskarynowych. Przyczyny dysfunkcji autonomicznej nie są do końca poznane, ale ich związek z ciężkością choroby oraz odwracalność zmian po przeszczepieniu wątroby wskazuje na związek z metabolizmem tego narządu i nadprodukcją tlenu azotu, a także ze zmniejszoną wrażliwością na substancje wazokonstrykcyjne i z defektem receptorowym.

Kardiomiopatia wrotna

W latach 60. ubiegłego stulecia po raz pierwszy opisano kardiomiopatię wątrobową, zwaną również kardiomiopatią wrotną. Przez wiele lat była ona błędnie kojarzona z kardiomiopatią alkoholową, ze względu na częstą w grupie chorych z marskością wątroby etiologię alkoholową schorzenia. Dziś wiadomo, że u chorych z marskością wątroby, niezależnie od etiologii, zmiany w układzie krążenia są podobne i manifestują się zwiększeniem rzutu serca w spoczynku i osłabioną reakcją na wysiłek i stres [3]. Kliniczne cechy kardiomiopatii związanej z marskością wątroby obejmują dysfunkcję skurczową i rozkurczową, w połączeniu z przerostem mięśnia komór lub rozstrzenią komór oraz obecnością elektrofizjologicznych nieprawidłowości, manifestujących się m.in. wydłużeniem odstępu QTc elektrokardiogramu (Tabela 1), występującym u 30–60% chorych, co może być przyczyną groźnych zaburzeń rytmu serca.

Kardiomiopatię wrotną (wątrobową) można więc zdefiniować jako nieprawidłową odpowiedź skurczową na wysiłek/stres i/lub upośledzoną relaksację, z towarzyszącymi nieprawidłowościami elektrofizjologicznymi, przy nieobecności innych chorób serca. W większości przypadków choroba przebiega w sposób niemy klinicznie, a objawy ujawniają się dopiero w sytuacjach stresowych, takich jak wysiłek fizyczny, zmiana pozycji ciała, podanie niektórych leków, krwotok, zabiegi chirurgiczne [5]. Z tego powodu trudno jest oszacować częstość występowania kardiomiopatii wrotnej. Według Baik i wsp., przynajmniej jedno ze wspomnianych wyżej kryteriów kardiomiopatii wątrobowej występuje u pacjentów ze średnią lub zaawansowaną niewydolnością wątroby (stopień B lub C wg Child-Pugh), przy czym częściej można zaobserwować dysfunkcję rozkurczową mięśnia serca [3].

W przebiegu kardiomiopatii wrotnej dochodzi do zmian funkcjonalnych i strukturalnych; najczęściej jest to przerost ekscentryczny i rozstrzenie lewej komory serca oraz powiększenie lewego przedsionka, pozostające w związku z nasileniem krążenia hyperkinetycznego. Obserwowano także

zwiększenie końcoworozkurczowej i końcowoskurczowej objętości lewej komory [3,4]. Kilku autorów wspomina także o wzroście masy miokardium – tj. przerostie ekscentrycznym [2,4]. Zmiany histologiczne w kardiomiopatii wrotnej obejmują włóknienie, obrzęk podwiesrdziowy, wakuolizację jądrową i cytoplazmatyczną kardiomiocytów, jednak opisy tych zmian pochodzą przede wszystkim z autopsji pacjentów z marskością alkoholową, stąd też mogą odzwierciedlać zmiany typowe dla kardiomiopatii alkoholowej. W badaniach na szczurach z marskością wątroby obserwowano przerost mięśnia serca związany z powiększeniem kardiomiocytów, ale bez towarzyszącego włóknienia. Hipertrofia miokardium może być spowodowana przez ciągły stres mechaniczny (hemodynamiczne przeciążenie, jak również aktywacja neuroendokrynną – pobudzenie układu RAA, zwiększone stężenie endoteliny-1, zwiększona stymulacja współczulna). Obecnie prowadzi się badania nad możliwością różnicowania kardiomiopatii alkoholowej od kardiomiopatii w przebiegu marskości wątroby. Czynnikiem różnicującym byłyby przeciwciała przeciwko nieprawidłowo kurczącym się proteinom mięśnia serca powstałym pod wpływem aldehydu octowego, obecne w kardiomiopatii alkoholowej [4].

Większość autorów podkreśla prawidłowe spoczynkowe wartości ciśnienia w lewej komorze, tętnicy płucnej oraz ciśnienia zaklinowania, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby wątroby. W przypadku retencji płynów oraz zaburzeń hemodynamicznych związanych ze wzrostem objętości krwi, podobnie jak w innych sytuacjach stresowych (wyindukowany farmakologicznie skurcz naczyń, wysiłek fizyczny, zwiększony powrót żylny związany z założeniem przeszłonnych zespołen wrotno-systemowych – tzw. TIPS, może dochodzić do podwyższenia wymienionych parametrów. Do ich obniżenia dochodzi po ewakuacji płynu z jamy otrzewnej [3,5].

Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory

Włóknienie i wzrost masy mięśniowej serca, zwiększając sztywność ścian miokardium i obniżając ich podatność, mogą prowadzić do niewydolności rozkurczowej. Jak już wspomniano wcześniej, w przebiegu marskości wątroby niewydolność rozkurczowa występuje częściej niż dysfunkcja skurczowa. Wyznacznikiem echokardiograficznym dysfunkcji rozkurczowej jest obniżenie ilorazu E/A, stosunku wczesnej do opóźnionej (predsionkowej) fazy napełniania lewej komory oraz opóźnienia wczesnorozkurczowego napełniania przez zastawkę mitralną z wydłużeniem czasu deceleracji i relaksacji izowolumetrycznej.

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne zespołu wątrobowo-płucnego.

Choroba wątroby	• Marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym • Nadciśnienie wrotne o innej etiologii
Hypoksemia	• $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ • Pęcherzykowo-włośniczkowy (A-a) gradient tlenu $> 20 \text{ mmHg}$
Rozszerzenia naczyń płucnych	• Pozytywny wynik badania echokardiograficznego – pojawienie się kontrastu w lewym przedsionku po > 3 cyklach serca po uwidocznieniu kontrastu w prawym przedsionku • Mózgowy wychwyty makroagregatów albumin znakowanych technetem ($^{99\text{mTc}}\text{MAA}$) powyżej 5% w porównaniu z wychwytem płucnym

Upośledzone napełnianie lewej komory obniża zdolność do zwiększenia rzutu serca w odpowiedzi na wysiłek lub stres, stanowiąc istotny czynnik w rozwoju niewydolności serca i poprzedzając wystąpienie dysfunkcji skurczowej u chorych z marskością wątroby. Stwierdzono, że niewydolność rozkurczowa jest bardziej nasiloną u pacjentów z wodbrzuszem [2–4].

Dysfunkcja skurczowa lewej komory

U chorego z kardiomiopatią wrotną (wątrobową) obserwuje się ustępowanie cech krążenia hiperkinetycznego po zmianie pozycji ciała z leżącej na stojącą. Jest to związane z obniżeniem obciążenia wstępnego serca w tej pozycji. U niektórych chorych zmiana pozycji ciała prowadzi do obniżenia objętości późnorozkurczowej lewej komory i spadku frakcji wyrzutowej, co sugeruje nieprawidłową funkcję mięśnia serca. Jest to związane z zaburzeniem odpowiedzi na stymulację adrenergiczną, która jest jednym z podstawowych regulatorów czynności serca.

W czasie wysiłku lub działania innych bodźców stresowych (środki farmakologiczne, krwotoki, zabiegi operacyjne, jak również zmiana pozycji ciała), pomimo wzrostu ciśnienia późnorozkurczowego w lewej komorze, u pacjentów z marskością wątroby obserwuje się mniejszy w porównaniu z grupą kontrolną przyrost frakcji wyrzutowej. Jest to wynikiem obniżonej ekspresji receptorów β -adrenergicznych i ich mniejszej wrażliwości na krążące katecholaminy. Istotnie mniejsza jest również wydolność i maksymalna częstość serca. W porównaniu z osobami zdrowymi, które podczas wysiłku mogą potroić rzut serca, pacjenci z marskością wątroby są zdolni zaledwie do jego podwojenia [1,2].

Obniżenie sprawności skurczowej mięśnia serca może być związane nie tylko z mniejszym przyspieszeniem czynności serca w odpowiedzi na wysiłek fizyczny wskutek dysfunkcji stymulacji -adrenergicznej, ale także z redukcją rezerwy skurczowej serca oraz znaczącym zużyciem mięśni szkieletowych (w wyniku niedożywienia białkowo-kalorycznego o złożonym mechanizmie w przebiegu choroby podstawowej) i związanymi z tym zaburzeniami wymiany tlenu.

Czynnikami wpływającym ujemnie inotropowo może być również, jak wspomniano wcześniej, tlenek azotu, ale także tlenek węgla. Oba wymienione gazy obniżają kurczliwość mięśnia serca poprzez stymulację rozpuszczalnej cykazy guanylowej, biorącej udział w powstawaniu cGMP, skutkiem czego jest zahamowanie uwalniania wapnia z siateczki sarkoplazmatycznej i obniżenie kurczliwości. O negatywny inotropowy wpływ na kurczliwość mięśnia serca podejrzewa się

także endokannabinoidy. Wzrost stężenia tych substancji w mięśniu serca obserwuje się w kardiomiopatii wrotnej [13].

U chorych z marskością wątroby opisywano szereg zmian w badaniu elektrokardiograficznym. Przyczyną zaburzeń elektrofizjologicznych są zmiany w błonie komórkowej kardiomiocytów, której stopień płynności i stabilność jest ważnym czynnikiem wpływającym na funkcję licznych receptorów błonowych (w tym receptorów β -adrenergicznych). Zmiany stosunku cholesterolu do fosfolipidów obserwowane w badaniach na szczurach wpływają na obniżenie płynności błony komórkowej i w efekcie na zmniejszenie gęstości i wrażliwości nie tylko receptorów β -adrenergicznych, ale również na zmiany w kanałach jonowych kardiomiocytów, co skutkuje ich nieprawidłową funkcją [1].

Wykazano obniżenie natężenia prądu potasowego w kardiomiocytach, co może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc i związanych z tym zaburzeń rytmu serca i nagłej śmierci sercowej. Wydłużenie QTc obserwowano u 30–60% pacjentów z marskością wątroby [3], natomiast komorowe zaburzenia rytmu – częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes opisano zaledwie u kilku pacjentów, u których współistniały inne czynniki ryzyka. Jak do tej pory brak jest przekonujących dowodów na zwiększenie częstości nagłych zgonów sercowych u pacjentów z marskością wątroby.

Zespół wątrobowo-płucny

Osobnym problemem u chorych z marskością wątroby jest zespół wątrobowo-płucny (ZWP), którego pierwszy opis pojawił się pod koniec XIX wieku. Do jego rozpoznania niezbędne jest stwierdzenie występowania dysfunkcji wątroby, rozszerzeń drobnych naczyń w płucach oraz hipoksemii w krwi tętniczej (Tabela 2) [6,7]. Sama hipoksemia nie jest wystarczającym argumentem do rozpoznania zespołu, gdyż może on mieć inną niż shunt płucny przyczynę (astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroby śródmiąższowe). Istnieją także schorzenia, jak na przykład mukowiscydoza, sarkoidoza, choroby autoimmunizacyjne, w których występuje równoczesne zajęcie płuc i wątroby. Jednakże według niektórych autorów, u chorych z ciężką hipokseją ($\text{pO}_2 < 50 \text{ mmHg}$) prawdopodobieństwo występowania ZWP jest bardzo duże. ZWP stwierdzano najczęściej u chorych z marskością wątroby, ale także w przebiegu piorunującej niewydolności wątroby oraz w nadciśnieniu wrotnym o innej etiologii.

W badaniach autopsyjnych osób z ZWP stwierdzano poszerzone prekapilary, bezpośrednie połączenia tętniczo-żyłne i poszerzone naczynia opłucnej przypominające skórne „pajączki”. Jedną z ważnych teorii powstawania tych zmian jest

wpływ szeregu mediatorów, które powstają w związku z patologią wątroby, bądź nie są unieczynniane przez niewydolną wątrobę. Uważa się, że w ZWP trzy mechanizmy są odpowiedzialne za obniżenie ciśnienia parcjalnego tlenu w krwi tętniczej. Są to zwiększona perfuzja (shunty) w danym obszarze wentylacji, nieprawidłowa dyfuzja cząsteczek tlenu przez poszerzone naczynia okołopęcherzykowe i prawo-lewy przeciek w łożysku płucnym [14].

Rozpoznanie ZWP można potwierdzić wynikiem angiografii płucnej ale ze względu na inwazyjny charakter badania angiograficznego, aktualnie za złoty standard w diagnostyce zmian wewnątrzplucnych uznaje się badanie echokardiograficzne z kontrastem. Inną metodą rozpoznawania połączeń tętniczo-żylnych w krążeniu płucnym jest scyntygrafia z zastosowaniem znakowanych technetem makroagregatów albumin (TcMAA).

U chorych z ZWP obserwuje się szybką progresję choroby ze śmiertelnością ok. 40% w ciągu 2,5 roku od postawienia diagnozy. Szczegółowy opis teorii tłumaczących patogenезę HPS, rolę cytokin i ich wpływ na śródbłonek naczyniowy, sposoby diagnostyki oraz interpretacji wyników badań przedstawiono w artykule o powikłaniach płucnych chorób wątroby (M. Teisseyre).

Nadciśnienie wątrobowo-płucne

Inną patologią dotyczącą krążenia płucnego u pacjentów z marskością wątroby jest nadciśnienie wątrobowo-płucne lub wrotno-płucne (NWP) które występuje z częstością 2–8%, częściej u kobiet i w wieku powyżej 40 roku życia [15]. NWP rozpoznaje się gdy nadciśnienie wrotne współistnieje z podwyższonym średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej i podwyższonym oporem łożyska płucnego z jednoczesowym obniżonym ciśnieniem zaklinowania w kapilarach płucnych [8,15]. Przyczyną tych zmian wydaje się być krążenie hiperkinetyczne powodujące wtórne zmiany proliferacyjne z przerostem błony środkowej i wewnętrznej tętnicy.

Nadciśnienie płucne wymaga różnicowania z szeregiem innych patologii ze strony układu krążenia płucnego: przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, zatorowością płucną, zastoinową niewydolnością serca, wadą zastawkową czy też innymi chorobami mogącymi prowadzić do nadciśnienia płucnego. Typowymi objawami nadciśnienia płucnego jest duszność wysiłkowa, bóle w klatce piersiowej, obniżenie tolerancji wysiłku, krwioplucie i omdlenia. W badaniu przedmiotowym mogą być obecne przepełnione żyły szyjne, wzmożony II ton nad zastawką płucną, szmer niedomykalności trójdzielnej, obrzęki kończyn dolnych. W diagnostyce nadciśnienia płucnego wykonuje się testy rozszerzające naczynia z tlenkiem azotu lub poprostenolem podawanym dożylnie, oceniając spadek mPAP oraz oporu płucnego. Spadek oporu powyżej 20% wartości wyjściowej, bez jednoczesnego wzrostu rzutu serca wskazują na odwracalność wazokonstrykcji.

Podobnie jak u pacjentów z ZWP u chorych z NWP stwierdza się wysoką śmiertelność dochodzącą do 50–70% w ciągu 3–5 lat. W zależności od stopnia nadciśnienia płucnego zwiększa się też ryzyko powikłań po przeszczepieniu wątroby. U pacjentów z umiarkowanym wskazane jest leczenie farmakologiczne przed ewentualną transplantacją a pacjenci z ciężkim nadciśnieniem wrotno-płucnym nie powinni być

kwalifikowani do zabiegu ze względu na ryzyko zgonu spowodowane niewydolnością prawokomorową serca po transplantacji wątroby [16,17].

Szczegółowe omówienie patogenезy, objawów, diagnostyki i leczenia NWP przedstawiono w artykule o powikłaniach płucnych chorób wątroby (M. Teisseyre).

Konsekwencje zaburzeń krążenia dla leczenia objawów marskości wątroby

Opisane powyżej zmiany w układzie krążenia mają wpływ na wystąpienie lub nasilenie szeregu powikłań marskości wątroby, takich jak krwawienie z żyłaków przełyku, zespół wątrobowo-nerkowy, zwiększona śmiertelność po zabiegu implantacji TIPS lub po przeszczepieniu wątroby. Mogą też prowadzić do ujawnienia niewydolności serca, która jest odpowiedzialna za 15% zgonów u chorych po przeszczepieniu wątroby. U chorych z marskością wątroby jest trzecią przyczyną zgonu (po odrzuceniu przeszczepu i zakażeniach). Mimo to zidentyfikowanie pacjentów dużego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w okresie okołoperacyjnym przeszczepienia wątroby jest trudne a badania echokardiograficzne bez lub z obciążeniem lub dobutaminą nie miały wartości predykcyjnej.

Stosowana w nadciśnieniu wrotnym terapia inwazyjna sama w sobie może być przyczyną istotnych powikłań sercowo-naczyniowych. W nawrotowych krwotokach z żyłaków przełyku znajduje zastosowanie TIPS (ang. – *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*), co może powodować dalsze zaburzenia hemodynamiczne. Założenie TIPS skutkuje natychmiastowym wzrostem obciążenia wstępnego, ponieważ krążenie trzewne zostaje połączone bezpośrednio z krążeniem systemowym. Wielu autorów zaobserwowało nasilenie cech krążenia hiperkinetycznego, ze wzrostem pojemności minutowej, ciśnienia w prawym i lewym przedsionku i ciśnienia zaklinowania natychmiast po założeniu TIPS. U pacjentów z dysfunkcją rozkurczową opisane zmiany w krążeniu powodują ujawnienie się lub nasilenie niewydolności serca. Stosowane w przeszłości wytwarzanie zespołów portokawalnych jako leczenia nawracającego wodobrzusza, powodowało w wielu przypadkach nawet wystąpienie obrzęku płuc. Wykazano, że pacjenci z marskością wątroby po wszczepieniu TIPS, u których echokardiograficzny wskaźnik E/A (stosunek wczesnej do opóźnionej przedsionkowej fazy napełniania lewej komory wynosi <1, co świadczy o zaburzeniu relaksacji i rozkurczowej niewydolności serca, mają gorsze przeżycie niż pacjenci bez dysfunkcji rozkurczowej [3]. Istnieje zatem konieczność odpowiedniej kwalifikacji pacjentów do takich zabiegów i szczególna ostrożność przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu procedury u chorych z ograniczoną rezerwą naczyniową.

Leczenie

Przeszczepienie wątroby jest samo w sobie zagrożone istotnymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi, ale z drugiej strony pozostaje jedynym efektywnym leczeniem, zapobiegającym nasilaniu się cech kardiomiopatii wrotnej i wystąpieniu niewydolności serca.

W ciągu 6–12 miesięcy od transplantacji następuje znacząca poprawa w stanie hemodynamicznym chorego: pojemność

minutowa obniża się, a ciśnienie tętnicze i systemowy opór naczyniowy wzrastają. Te zmiany mogą być związane z normalizacją funkcji wątroby jak również ze specyficznym leczeniem (cyklosporyna A). Obserwowano zmniejszenie grubości lewej komory, a zwłaszcza tylnej ściany, redukcję masy lewej komory, poprawę funkcji rozkurczowej. Poprawiała się wydolność fizyczna chorych (oceniana w czasie testu wysiłkowego na cykloergometrze rowerowym) w porównaniu do okresu przed przeszczepieniem narządu. W odpowiedzi na wysiłek fizyczny obserwowano wzrost częstości serca, pojemności minutowej, frakcji wyrzutowej lewej komory – głównie z powodu wzrostu objętości końcowo-rozkurczowej. W badaniu ekg wydłużony odstęp QT ulegał normalizacji w krótkim czasie po zabiegu [3,18].

Śmiertelność po przeszczepieniu wątroby u pacjentów z zespołem wątrobowo-płucnym była zależna od ciężkości hipoksemii oraz liczby poszerzeń naczyniowych w łożysku płucnym ocenianej w scyntygrafii. Wychwyt przez mózg >20% znakowanych albumin był związany z większą śmiertelnością, (16–38% w ciągu roku u pacjentów pediatrycznych), podobnie jak hipoksemia <50 mmHg (30% śmiertelność w ciągu 3 miesięcy od zabiegu) [14].

Poza zabiegiem przeszczepienia wątroby żadne specyficzne leczenie nie jest rekomendowane. Niektórzy pacjenci wymagają leczenia farmakologicznego, które powinno być bardzo skrupulatnie i często monitorowane. Centralna hipowolemia i niedociśnienie tętnicze może być korygowane wlewami, zwiększającymi objętość osocza. U chorych z kardiomiopatią wrotną i rozkurczową niewydolnością serca stosuje się antagonistów aldosteronu. Leki te redukują grubość ściany lewej komory oraz blokują włóknienie indukowane działaniem katecholamin, jednak do tej pory nie udowodniono wpływu na poprawę funkcji skurczowej i rozkurczowej serca [3].

Próba zastosowania w terapii inhibitorów konwertazy angiotensyny (IKA) powinna być bardzo ostrożna, gdyż leki te mogą spowodować ciężką hipotonię. Mała dawka IKA może istotnie zredukować filtrację kłębuszkową i ograniczyć wydalanie sodu, nawet w przypadku braku wpływu na ciśnienie tętnicze, co ma korzystny wpływ na zmniejszenie częstotliwości w marskości wątroby hiponatremii i zapobieganie rozwojowi zespołu wątrobowo-nerkowego [2].

Autorzy duńscy wykazali tendencję do normalizacji skorygowanego względem częstości serca odstępu QT (czyli QTc) po jednorazowym dożylnym podaniu propranololu, jak również po wdrożeniu doustnej terapii betablokerem [4]. Stosowanie betablokerów może być korzystne ze względu na zmniejszenie ryzyka krwawienia z żyłaków przełyku oraz na ich potencjalne działanie kardioprotekcyjne. W trakcie leczenia betablokerami wykazano również obniżenie poziomu interleukiny 6 w osoczu i TNF- α , co może świadczyć o roli immunomodulacyjnej tych leków.

W związku z rozwojem wiedzy na temat udziału czynników prozapalnych na rozwój zmian w układzie krążenia chorych z marskością wątroby, sugeruje się stosowanie leków antycytokinowych w terapii kardiomiopatii wrotnej. Leczenie inhibitorami TNF alfa, przynosiło korzystne efekty w eksperymencie zwierzęcym, nie było ono jednak testowane na ludziach [4].

Według niektórych autorów obniżanie ciśnienia wrotnego poprzez wszczepianie TIPS, zmniejsza produkcję tlenu azotu, silnego wazodylatora, prawdopodobnie odpowiedzialnego za rozwój krążenia hiperkinetycznego, z jego konsekwencjami hemodynamicznymi. Opisywano pojedyncze przypadki poprawy utlenienia krwi po zastosowaniu inhibitorów tlenu azotu jak błękit metylenowy podany dożylnie lub ester N(G)-nitro-L-argininowy metylu w inhalacji.

U części pacjentów z przetokami wewnątrzplucnymi wykonywano embolizację z dobrym efektem, przynosiła ona również korzyści w rozsianych poszerzeniach, które spotyka się częściej.

Podjęmowane próby z podawaniem mediatorów naczyniowych jak analogi somatostatyny, nie przyniosły korzystnego efektu, podobnie jak leczenie przeciwzapalne indometacyną, aspiryną czy też próby poprawy oksygenacji betablokerami, inhibitorami estrogenów czy wymianą osocza [7].

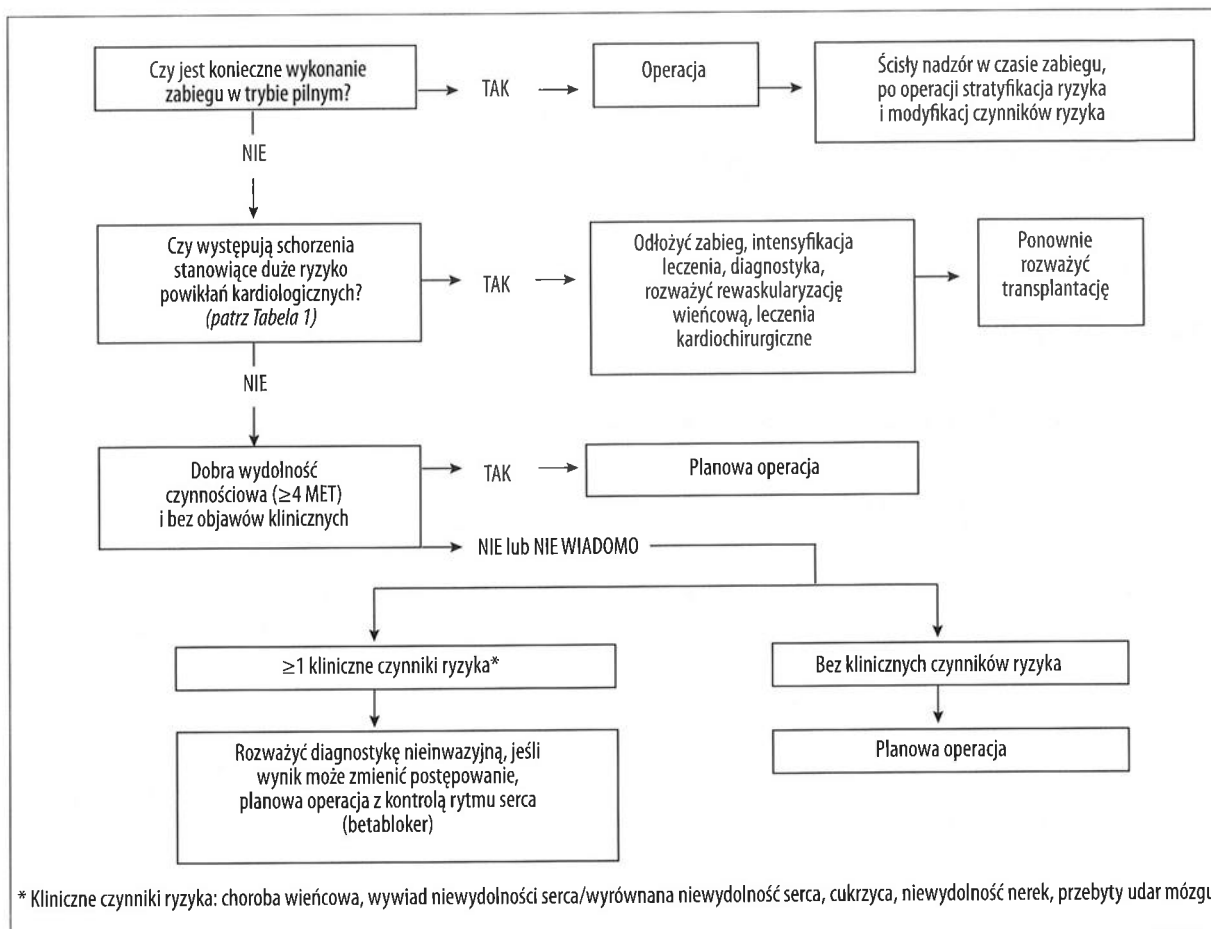
W leczeniu nadciśnienia płucnego stosuje się suplementację tlenu, diuretyki, antagonistów receptora endoteliny oraz leki rozszerzające łożysko płucne – analogi prostacykliny, takie jak esoprosenol, iloprost i treprostinil. Nie ma jednak randomizowanych badań prospektywnych dotyczących stosowania wymienionych leków w tej grupie pacjentów. W grupie chorych z mPAP >35 mmHg zaleca się podjęcie leczenia celem redukcji mPAP $\leq$ 35 mmHg i PVR <400 dyn/s/cm⁻⁵, co umożliwi zakwalifikowanie pacjentów do transplantacji wątroby [17,19].

Antagoniści wapnia mogą nasilać nadciśnienie wrotne poprzez rozszerzenie łożyska trzewnego, betaadrenolityki mają niekorzystny efekt inotropowy i chronotropowy stąd też nie jest wskazane stosowanie tych leków u pacjentów z nadciśnieniem wątrobowo-płucnym. W związku z powyższym, ze względu na brak możliwości terapii lekami obniżającymi ciśnienie w układzie wrotnym zaleca się opaskowanie żyłaków przełyku.

Podsumowanie

Marskość wątroby wiąże się z wystąpieniem szeregu niekorzystnych zmian w układzie krążenia, takich jak krążenie hiperkinetyczne, kardiomiopatia wątrobowo-nerkowa czy zespół wątrobowo-płucny. Na skutek zaburzonej odpowiedzi układu krążenia na czynniki stresowe powinno się zachować ostrożność przy wykonywaniu takich procedur, jak obfite paracentezy bez uzupełnienia odpowiedniej objętości osocza, implantacja TIPS, zespolenia otrzewnowo-żylne. U chorych z marskością wątroby niewydolność serca jest istotną przyczyną śmiertelności po przeszczepieniu tego narządu, z drugiej strony transplantacja powoduje regresję dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej, korektę wydłużonego QT i pozostaje jedynym skutecznym sposobem leczenia tego schorzenia.

Wewnątrzplucne rozszerzenia naczyniowe (*shunt*y) są pozawątrobowym powikłaniem ostrej i przewlekłej niewydolności wątroby. Kliniczną manifestacją *shunt*ów może być ciężka hipoksemia z towarzyszącą ortodeoksją (desaturacja w czasie pionizacji), stanowiącą następne zjawisko w błędnym kole patofizjologicznych zmian. Echokardiografia kontrastowa jest nieinwazyjną metodą wykrywania *shunt*ów wewnątrzplucnych, których znalezienie może przyczynić się



Rycina 1. Algorytm oceny kardiologicznej chorego kwalifikowanego do przeszczepienia wątroby [wg 10].

przez śródbłonek naczyniowy tlenku azotu (NO). Blokada syntezy NO podnosi ciśnienie tętnicze, obniża objętość osocza i zmniejsza retencję sodu u tych chorych. Czynniki wpływające na produkcję NO są prawdopodobnie endotoksyny, jak również cytokiny zapalne, wśród których wymieniana się czynnik martwicy guza TNF- α , interleukiny 1, 6 i interferon γ . Za silny czynnik wazodylatacyjny uważane są endokannabinoidy. W marskości wątroby endotoksyny bakteryjne stymulują produkcję endokannabinoidów.

U pacjentów z marskością wątroby wykazano też dysfunkcję układu autonomicznego, zarówno współczulnego, jak i przywspółczulnego, korelującą z ciężkością choroby. Zaburzenia te przejawiają się między innymi zaburzoną odpowiedzią układu autonomicznego na wysiłek fizyczny. Przyczyny dysfunkcji autonomicznej nie są do końca poznane, ale odwracalność zmian po przeszczepieniu wątroby wskazuje na związek z metabolizmem tego narządu, nadprodukcją tlenku azotu, a także ze zmniejszoną wrażliwością na substancje wazokonstrykcyjne i z defektem receptorowym [3].

Kwalifikacja chorego z marskością wątroby do przeszczepienia wątroby

Lekarz kierujący chorego na konsultację przed operacją często zadaje pytanie, czy pacjent może być poddany leczeniu zabiegowemu. Odpowiedź przecząca, uniemożliwiająca przeprowadzenie zabiegu, mogłaby doprowadzić pacjenta do utraty zdrowia lub do śmierci. Dlatego pytanie powinno

brzmieć: jakie jest ryzyko powikłań okołoperacyjnych u danego chorego i czy są możliwości zmniejszenia lub wyeliminowania tego ryzyka.

Bardzo często zdarza się, że konsultacja kardiologiczna u chorego przygotowywanego do OLT jest pierwszą oceną układu sercowo-naczyniowego w jego życiu. W wyniku przeprowadzonego postępowania konsultujący kardiolog powinien ustalić optymalny sposób leczenia: czasami jest to zaakceptowanie dotychczasowego modelu terapii, a czasem jego zmiana. W przypadku zmian w leczeniu wskazana byłaby – jeśli czas na to pozwala – ponowna ocena chorego jeszcze przed operacją. Warto podkreślić, iż u chorych ze zdiagnozowanym wcześniej schorzeniem układu sercowo-naczyniowego, przygotowywanych do operacji pozasercowych, poszerzona diagnostyka przedoperacyjna powinna być przeprowadzona jedynie wtedy, gdy uzyskane wyniki mogą doprowadzić do zmian w dotychczasowym leczeniu, zmiany zakresu lub sposobu operacji (np. w celu skrócenia czasu trwania zabiegu) lub wymuszą szczególny sposób monitorowania w czasie operacji i w okresie pooperacyjnym.

OLT jest zabiegiem o dużej rozległości, trwającym wiele godzin i obciążonym tzw. pośrednim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych [4]. Wzrost ciśnienia tętniczego krwi i oporu obwodowego po OLT u części chorych może prowadzić do ujawnienia się związanej z marskością wątroby, utajonej lub klinicznie łagodnej dysfunkcji mięśnia sercowego, wyrażającej się zwykle zaburzoną reakcją skurczową na stres

Tabela 1. Stany kliniczne i schorzenia zwiększające ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w okresie okołoperacyjnym [wg 10].

Ryzyko okołoperacyjne	Stany i schorzenia
Małe	Zaawansowany wiek Nieprawidłowości w EKG (<i>przerost lewej komory serca, blok lewej odnogi pęczka Hisa, istotne zmiany odcinka ST, rytm pozazatokowy – np. migotanie przedsionków, z dobrą kontrolą częstości rytmu serca</i>) Mała wydolność czynnościowa (≤ 4 MET), bez objawów Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze Przebyty udar mózgu
Pośrednie	Dławica piersiowa I i II klasa CCS* Przebyty zawał serca lub patologiczne załamki Q w EKG Wyrównana niewydolność serca lub wywiad niewydolności serca Cukrzyca
Duże	Dławica piersiowa III i IV klasa CCS Zawał serca przebyty przed 7–30 dniami + istotne niedokrwienie (<i>objawy kliniczne, bad. diagnostyczne</i>) Niewydolność serca IV klasa NYHA Zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca Świeżo wykryta niewydolność serca Istotne zaburzenia rytmu serca (<i>blok przedsionkowo-komorowy II° i III°, objawowe komorowe zaburzenia rytmu serca na podłożu choroby serca, nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, w tym migotanie przedsionków z niekontrolowaną częstością rytmu – > 100/min w spoczynku</i>) Objawowa bradykardia Świeżo rozpoznany częstoskurcz komorowy Ciężka stenoza aortalna (<i>ze śr. gradientem >40 mmHg, pole zastawki <1,0 cm² lub objawowa</i>) Objawowa stenoza mitralna

* Klasyfikacja Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

oraz zaburzeniami relaksacji lewej komory serca przy nieobecności organicznej choroby serca [5–7]. Może to prowadzić do powikłań sercowo-naczyniowych, które po OLT występują u ok. 25–70% pacjentów. Szacuje się, że około 22% wszystkich zgonów pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynika właśnie z powikłań sercowo-naczyniowych. W ten sposób powikłania sercowo-naczyniowe są trzecią po zakażeniach i odrzuceniu narządu przyczyną zgonów pacjentów po przeszczepieniu wątroby [1,2,8,9].

Poniżej omówiono algorytm oceny kardiologicznej chorego kwalifikowanego do przeszczepienia wątroby (Rycina 1).

1. Czy jest konieczne wykonanie zabiegu w trybie pilnym?

U znakomitej większości chorych z marskością wątroby przeszczepienie wątroby jest przeprowadzane w trybie planowym. Rzadko zdarza się konieczność przeprowadzenia transplantacji w trybie przyspieszonym, kiedy konsultujący kardiolog może jedynie ocenić ryzyko okołoperacyjne, biorąc pod uwagę dane z wywiadu, podstawowych badań biochemicznych i elektrokardiogramu, zalecić ścisły nadzór w czasie zabiegu i zaplanować ewentualną modyfikację czynników ryzyka w czasie obserwacji odległej.

2. Czy występują schorzenia stanowiące duże ryzyko powikłań kardiologicznych?

Do dużych czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w okresie okołoperacyjnym zaliczono: niestabilną chorobę wieńcową, zdekompenowaną niewydolność serca, istotne zaburzenia rytmu serca (w tym także nadkomorowe zaburzenia rytmu ze źle kontrolowaną czynnością serca), ciężkie wady zastawkowe serca (Tabela 1).

W wymienionych sytuacjach dużego ryzyka okołoperacyjnego zaleca się odstąpienie od operacji, zintensyfikowanie leczenia farmakologicznego, u wybranych chorych przeprowadzenie diagnostyki inwazyjnej i ew. leczenie kardiochirurgiczne (rewaskularyzacja wieńcowa, wymiana zastawki serca). U chorych ze stanami klinicznymi, stanowiącymi pośrednie ryzyko powikłań, konieczna jest ocena aktualnego stanu kardiologicznego, z zastosowaniem w pierwszej kolejności nieinwazyjnych metod diagnostycznych. W przypadku chorego z marskością wątroby, szczególnie w okresie zaawansowania, kiedy obecne są takie powikłania jak żylaki przełyku, masywne wodobrzusze, zastosowanie ogólnie dostępnych nieinwazyjnych metod diagnostycznych bywa utrudnione. Dopiero po uzyskaniu stabilizacji stanu pacjenta, można ponownie rozważać wykonanie transplantacji wątroby.

3. Czy chory ma dobrą wydolność czynnościową (≥ 4 MET) i pozostaje bez objawów klinicznych?

Istotną rolę dla właściwego przygotowania chorego do zabiegu odgrywa ocena jego wydolności czynnościowej. Należy podkreślić, że nawet u chorych wysokiego ryzyka (np. po 50 r.ż. i z rozpoznaną wcześniej chorobą wieńcową) dobra wydolność czynnościowa i brak objawów klinicznych pozwalają na kwalifikację do zabiegu operacyjnego jedynie w oparciu o dane z wywiadu, wyniki podstawowych badań dodatkowych i elektrokardiogramu.

Wydolność czynnościową chorego można orientacyjnie ocenić już w badaniu podmiotowym, wypytując pacjenta o możliwość wykonania różnych czynności w życiu codziennym. Takie czynności, jak samoobsługa: ubieranie się, mycie, jedzenie, korzystanie z toalety, poruszanie się po mieszkaniu czy też spacer po ulicy (1–2 przecznice, z prędkością 3,2–4,8 km/godz.) wiąza-

się z niewielkim wydatkiem energetycznym <4 MET (ang. – *metabolic equivalent* – MET – równoważnik metaboliczny: 1 MET odpowiada zużyciu w spoczynku $3,5 \text{ ml O}_2/\text{kg}$ masy ciała/min). Czynności takie, jak lekkie prace domowe (ścieranie kurzu, zmywanie), wejście na $1/2$ piętra, spacer po płaskim terenie to wydatek energetyczny ok. 4 MET. Taniec towarzyski, gra w golfa lub gra podwójna w tenisa stanowią zaś obciążenie, związane z wydatkiem energetycznym ok. 10 MET. Uważa się, że jeśli chory ma dobrą wydolność czynnościową (>4 MET) i pozostaje bez objawów klinicznych, może być bezpiecznie skierowany na zabieg z grupy pośredniego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, do której zaliczono przeszczepienie wątroby [4].

Test wysiłkowy

Powszechnie wykorzystywanym w ocenie ryzyka przedoperacyjnego badaniem jest test wysiłkowy. Służy on ocenie wydolności czynnościowej i identyfikacji chorych z istotnym niedokrwieniem, z zaburzeniami rytmu serca. Jest badaniem stosunkowo tanim i powszechnie dostępnym. Wynik próby wysiłkowej przekłada się na ryzyko powikłań kardiologicznych w okresie okołoperacyjnym. Największe ryzyko powikłań kardiologicznych mają chorzy, u których obserwowano pojawienie się cech niedokrwienia w wysiłkowym EKG już przy małym obciążeniu (<4 równoważników metabolicznych MET lub przy częstości serca $<100/\text{min}$ lub $<70\%$ częstości należącej dla wieku). Osoby, u których niedokrwienie wystąpiło przy dużym obciążeniu (>7 MET lub przy częstości serca $>130/\text{min}$ lub $>85\%$ wartości należącej dla wieku), mają małe ryzyko powikłań. Należy pamiętać o stosunkowo niskiej czułości (68–86%) i swoistości (53–77%) testu wysiłkowego.

W czasie kwalifikacji do OLT badanie wysiłkowe może znaleźć zastosowanie tylko u części chorych. U pacjentów z marskością wątroby wykazano dysfunkcję układu autonomicznego, która koreluje z ciężkością choroby. Zaburzenia te przejawiają się między innymi zaburzoną odpowiedzią układu autonomicznego na wysiłek fizyczny. U pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby, szczególnie powikłaną wodobrzuszem, nadciśnieniem płucnym lub obecnością nieprawidłowych połączeń wewnątrzplucnych (*shunt*y płucne) wynik badania zwykle jest niejednoznaczny (próba zostaje zakończona przed osiągnięciem limitu tętna submaksymalnego). Duża grupa chorych z marskością wątroby otrzymuje nieselektywny betabloker jako profilaktykę krwawienia z żylaków przełyku. U chorych leczonych betablokerem nieprawidłowa reakcja chronotropowa serca na wysiłek bardzo często uniemożliwia osiągnięcie submaksymalnego tętna, co powoduje że badanie kończy się z wynikiem niejednoznaczny.

U wielu chorych z marskością wątroby, oprócz małopłytkowości obserwuje się także niedokrwistość. Zwykle chorzy są do niej dobrze zaadaptowani, ale niedokrwistość może wpłynąć na wynik testu wysiłkowego nie pozwalając na osiągnięcie limitu tętna submaksymalnego, co jest warunkiem koniecznym do jednoznacznej interpretacji wyniku.

Obawy lekarza wykonującego testy wysiłkowe może budzić wykonywanie badania u chorych z zaawansowanymi żylakami przełyku oraz u osób, u których niedawno przeprowadzono zabieg opaskowania żylaków przełyku. Warto podkreślić, że w podręcznikach kardiologii wśród przeciwwskazań do badania wysiłkowego nie wymienia się żylaków przełyku, ale należy tu zachować daleko idącą ostrożność.

Próby obciążeniowe

Jak pokazano powyżej, tradycyjny test wysiłkowy ma liczne ograniczenia w grupie chorych z marskością wątroby, kwalifikowanych do transplantacji. Dlatego częściej niż w innych grupach chorych przed planowanym zabiegiem OLT należy rozważyć poszerzenie diagnostyki o echokardiograficzną próbę obciążeniową z dobutaminą lub scyntygraficzną próbę obciążeniową metodą SPECT (ang. – *Single Photon Emission Computed Tomography*).

Badanie echokardiograficzne pozwala na określenie funkcji skurczowej lewej komory serca (ang. – *ejection fraction*: frakcja wyrzucania lewej komory – EF) i wykrycie odcinkowych zaburzeń kurczliwości, zwykle powiązanych przyczynowo ze zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych i z niedokrwieniem mięśnia sercowego. Echokardiograficzna próba obciążeniowa z dobutaminą ma udokumentowaną wartość w wyodrębnieniu chorych z istotnymi zmianami w tętnicach wieńcowych. Badanie to stosuje się głównie dla identyfikacji pacjentów, u których przed leczeniem operacyjnym należy wykonać koronarografię. Polega ono na zobrazowaniu ewentualnych nowych zaburzeń kurczliwości odcinkowej mięśnia serca, do których dochodzi w przypadku zaburzeń perfuzji wieńcowej pod wpływem podawanej dożylnie dobutaminy. Jest to zatem połączenie badania echokardiograficznego z farmakologiczną próbą obciążeniową. Echokardiograficzna próba obciążeniowa z dobutaminą jest badaniem bezpiecznym i dobrze tolerowanym. Ma bardzo dużą ujemną (wykluczającą) wartość predykcyjną dla przewidywania zgonu lub zawału serca nie zakończonego zgonem (93–100%). Wartość predykcyjna dodatnia jest jednak mała i wynosi 0–33%. Pojawienie się lub nasilenie zaburzeń kurczliwości należy traktować jako istotne zwiększenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w okresie okołoperacyjnym i w obserwacji odległej.

Odmianą echokardiograficznej próby obciążeniowej z dobutaminą jest połączenie obciążenia farmakologicznego z rezonansem magnetycznym (*dobutamine stress magnetic resonance imaging*). Badanie takie znajduje zastosowanie u chorych, u których istnieją trudności z uzyskaniem dobrego obrazowania w echokardiografii. W Polsce jest to badanie trudno dostępne.

Trzeba pamiętać że dobutaminy nie należy podawać u pacjentów z wywiadem groźnych arytmii, z ciężkim nadciśnieniem tętniczym lub hipotonią. Złazszcza ta ostatnia bywa częsta u chorych z zaawansowaną marskością wątroby, co może uniemożliwić wykonanie badania. Istotnym problemem może okazać się także uzyskanie dobrego obrazowania, pozwalającego na wykonanie badania. Tu znów największe problemy będą dotyczyły pacjentów z wodobrzuszem, ale także chorych otyłych.

Jak wspomniano powyżej, część chorych z marskością wątroby, kwalifikowanych do OLT, jest niezdolna do wykonania wysiłku o znaczeniu diagnostycznym. Jeśli będzie to pacjent, u którego echokardiografista wykluczy możliwość wykonania echokardiograficznej próby obciążeniowej z powodu problemów z uzyskaniem dobrej wizualizacji, można rozważyć wykonanie scyntygrafii perfuzyjnej serca z użyciem dipirydamolu lub adenozyne.

Metody scyntygraficzne charakteryzują się wysoką czułością i specyficznością, mają także wysoką ujemną wartość predykcyjną (95–100%), pozwalając wykluczyć ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w okresie okołoperacyjnym

w przypadku prawidłowego wyniku, niezależnie od rodzaju operacji. Wartość predykcyjna dodatnia dla zabiegów pośredniego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, a do takich zalicza się OLT, wynosi 2–27%.

Badania obciążeniowe nie są zalecane u wszystkich chorych kwalifikowanych do transplantacji wątroby. Należy je rozważyć u chorych z niską wydolnością fizyczną (<4 MET w ocenie klinicznej lub w teście wysiłkowym), mających 3 lub więcej czynników ryzyka. Można także rozważyć tego typu diagnostykę u pacjentów z niską wydolnością czynnościową i 1–2 czynnikami ryzyka choroby wieńcowej.

Wykonanie jednego z badań obciążeniowych należy rozważyć u chorych kwalifikowanych do OLT, u których stwierdzono istotne zmiany w spoczynkowym zapisie EKG (blok lewej odnogi pęczka Hisa, przerost lewej komory), które uniemożliwiają interpretację wyniku testu wysiłkowego. U pacjentów bez czynników ryzyka, kwalifikowanych do OLT badania obciążeniowe nie są potrzebne.

Badanie elektrokardiograficzne

Liczne badania potwierdziły, że spoczynkowe badanie EKG wykonywane u chorych bez objawów choroby wieńcowej przed zabiegami o niskim ryzyku nie ma istotnego znaczenia dla przebiegu zabiegu. W grupie chorych, kwalifikowanych do zabiegu OLT wykonanie elektrokardiogramu rekomenduje się wówczas, gdy pacjent miał wcześniej potwierdzoną chorobę wieńcową lub miażdżycę zarostową tętnic kończyn dolnych albo miażdżycę tętnic domózgowych. Wykonanie badania EKG przed OLT należy rozważyć także u osób, które mają co najmniej jeden z czynników ryzyka. U chorych z rozpoznaną wcześniej chorobą wieńcową wynik spoczynkowego badania EKG może mieć znaczenie rokownicze. Szczególnie istotna jest obecność patologicznych załamek Q, świadczących o przebytym zawale serca, obecność bloku lewej odnogi pęczka Hisa, istotnego (>0,5 mm) obniżenia odcinka ST oraz cech przerostu lewej komory serca. Dwie ostatnie z wymienionych nieprawidłowości w zapisie EKG mają dodatnią wartość predykcyjną dla wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca, obrzęk płuc, groźne dla życia zaburzenia rytmu i przewodzenia (w tym migotanie komór i blok przedsionkowo-komorowy całkowity), a nawet zatrzymanie krążenia w okresie okołoperacyjnym u chorych z chorobą wieńcową.

U chorych ze stabilną chorobą wieńcową, u których jest zalecane wykonanie badania EKG (dotyczy to grup chorych opisanych powyżej) powinno ono być wykonane nie dłużej niż 30 dni przed OLT. Nie wykazano jednoznacznie, aby stosunkowo często spotykane u chorych z marskością wątroby wydłużenie odcinka QT (QTc) miało znaczenie rokownicze. Jedynie w grupie chorych z marskością alkoholową i wydłużeniem QTc wykazano większą częstość nagłych zgonów sercowych. QTc ulega normalizacji w krótkim czasie po transplantacji.

Przeszczepienie wątroby u chorego z chorobą wieńcową

Istotne zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych są znajdowane u 25% chorych z marskością, kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby [11,12]. U niektórych chorych, pomimo istotnych zmian w tętnicach wieńcowych, nie występują objawy lub są one nietypowe. Taka sytuacja może występować

u chorych, u których współistniejące schorzenie istotnie ogranicza możliwość wykonywania wysiłków fizycznych, co nie pozwala na ujawnienie się objawów choroby wieńcowej (np. masywne wodobrzusze u chorego z marskością wątroby). U takich chorych, jeśli występują u nich czynniki ryzyka choroby wieńcowej, należy aktywnie poszukiwać chorób układu sercowo-naczyniowego w okresie przed OLT. U chorego kwalifikowanego do OLT, u którego wcześniej rozpoznano stabilną postać choroby wieńcowej, przed operacją należy starać się określić stopień niedokrwienia mięśnia serca oraz wydolność serca, w celu oceny czy prowadzone leczenie jest optymalne, wykorzystując w pierwszej kolejności metody nieinwazyjne. Wybranych chorych z licznymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej (starszy wiek, cukrzyca, wywiad choroby wieńcowej, współistnienie kilku czynników ryzyka miażdżycy: nadciśnienia, zaburzeń lipidowych, palenia papierosów, innych) należy kierować bezpośrednio na koronarografię.

Należy podkreślić, że badanie koronarograficzne nie powinno być wykonywane u wszystkich pacjentów kwalifikowanych do OLT, nawet jeśli są to chorzy w wieku powyżej 50 r.ż. Także w grupie chorych kwalifikowanych do OLT znajdują zastosowanie ściśle określone wskazania do wykonania tej procedury diagnostycznej [4,12]. W licznych pracach wykazano, że badanie koronarograficzne można bezpiecznie wykonać u chorych z marskością wątroby, pomimo zaburzeń krzepnięcia i małopłytkowości [13–15].

U chorych przygotowywanych do OLT kwalifikacja do koronarografii odbywa się dokładnie według tych samych zasad, jakie obowiązują u pozostałych pacjentów. Pomocne w podjęciu decyzji o badaniu koronarograficznym może być wykonanie coraz bardziej rozpowszechnionej w Polsce tomografii komputerowej tętnic wieńcowych (angio-TK). Badanie angio-TK jest zalecane zwłaszcza w grupie chorych z pośrednim ryzykiem choroby wieńcowej. Podjęcie decyzji o wykonaniu badania radiologicznego z kontrastem, a do takich należy angio-TK, może być trudne u chorych z marskością wątroby, powikłaną zespołem wątrobowo-nerkowym. Należy rozważyć wówczas wykonanie od razu badania koronarograficznego, aby uniknąć dwukrotnego podawania kontrastu.

Stentowanie tętnic wieńcowych u chorego kwalifikowanego do OLT

Sytuacja chorego kwalifikowanego do OLT, u którego istnieją wskazania do angioplastyki i wszczepienia stentu wymaga wnikliwej analizy. Transplantacja wątroby jest zaliczana do zabiegów obciążonych dużym ryzykiem krwawienia. U chorych, u których planowany zabieg niesie za sobą pośrednie lub duże ryzyko krwawienia, postępowanie zależy od czasu, w jakim musi być wykonana operacja. Jeśli zabieg trzeba wykonać w czasie <30 dni (sytuacja wyjątkowa w przypadku chorego kwalifikowanego do OLT), należy wykonać jedynie angioplastykę wieńcową i unikać wszczepiania stentu do tętnicy wieńcowej (ang. – *Plain Old Balloon Angioplasty* – POBA, angioplastyka bez implantacji stentu). Gdy operacja musi być wykonana w okresie 30–365 dni od angioplastyki, a stentowanie jest konieczne, należy wybrać stent metalowy (ang. – *bare metal stent* – BMS). Jeśli jest możliwość wykonania planowanego zabiegu operacyjnego dopiero po roku, można wszczepić stent uwalniający lek (ang. – *drug eluting stent* – DES). Uzasadnieniem takiego postępowania

jest fakt, że u chorych poddanych wcześniej angioplastyce wieńcowej z implantacją stentu należy liczyć się z koniecznością operowania w czasie aktywnego leczenia lekami przeciwplatekowymi. Jak wiadomo, chorzy z implantowanym do tętnicy wieńcowej stentem BMS powinni być leczeni przez co najmniej miesiąc od implantacji stentu dwoma lekami przeciwplatekowymi (aspiryna i kłopidogrel), a w przypadku stentu DES okres ten wydłuża się do roku. Po angioplastyce wieńcowej bez stentowania (POBA) okres leczenia dwoma lekami przeciwplatekowymi skraca się do 2 tygodni [4].

Tylko pojedyncze doniesienia omawiają problematykę bezpieczeństwa stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej u chorych z marskością wątroby, wdrożonej w związku z wszczepieniem stentu wieńcowego jako profilaktyka zakrzepicy. Russo i wsp. przeprowadzili bardzo interesującą retrospektywną analizę 443 pacjentów z marskością wątroby kwalifikowanych do przeszczepienia narządu. U pacjentów, u których występowały równocześnie co najmniej 2 spośród czynników ryzyka (wiek ≥ 60 lat, cukrzyca, palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, wywiad choroby wieńcowej u kandydata lub w rodzinie) wykonywano badanie koronarograficzne. U 16 (3,8%) chorych z badanej grupy, średni wiek 60 ± 5 lat, średni MELD score $14,8 \pm 4,7$ znaleziono zmiany w tętnicach wieńcowych, które zawężyły światło naczyń o $\geq 70\%$. Wszystkim tym chorym implantowano stenty wieńcowe, co skutkowało wdrożeniem podwójnej terapii przeciwplatekowej (aspiryna, kłopidogrel). Grupę kontrolną stanowili chorzy z marskością wątroby, dobrani pod względem płci i wieku, u których przeprowadzono koronarografię bez implantacji stentu, a zatem bez konieczności stosowania leków przeciwplatekowych. W trakcie obserwacji odległej zmarło 2 chorych z grupy leczonej przeciwplatekowo, u obu osób przyczyną zgonu był krwotok z żylaków przełyku. W grupie kontrolnej u 2 osób doszło do krwawienia z żylaków przełyku, nie zakończono zgonem. U 7 osób z wszczepionymi stentami wykonano przeszczepienie wątroby, nie przerywając na czas operacji przewlekłej terapii aspiryną. Nie obserwowano istotnych powikłań wynikających z takiego leczenia. Autorzy sugerują, że stentowanie tętnic wieńcowych jest bezpieczne u chorych bez żylaków przełyku, a u pacjentów po implantacji stentów wieńcowych można rozważać przeprowadzenie transplantacji wątroby [16]. Wydaje się, że podejście autorów cytowanej publikacji jest nadbyt zachowawcze, zwłaszcza w odniesieniu do ich pierwszego wniosku.

Jak wynika z powyższych rozważań, lekarz kierujący na koronarografię chorego, będącego w trakcie kwalifikacji do OLT powinien starać się określić przewidywany czas transplantacji, aby umożliwić kardiologowi inwazyjnemu zastosowanie korzystnej dla pacjenta procedury. Dodatkowym problemem, wymagającym omówienia przez lekarza kierującego i kardiologa inwazyjnego jest odpowiednie przygotowanie chorego do koronarografii, mając na uwadze często istotne zaburzenia krzepialności oraz małopłytkowość. Obecnie zaleca się nieprzerywanie leczenia przeciwplatekowego w okresie okołoperacyjnym. Jeśli z jakiegoś powodu podjęto decyzję o zaniechaniu terapii przeciwplatekowej w okresie okołoperacyjnym, nie zaleca się stosowania leczenia „pomostowego” heparynami ze względu na brak danych o skuteczności takiego postępowania. Należy zadbać, aby przywrócono leczenie przeciwplatekowe w najkrótszym możliwym czasie po zabiegu.

OLT u pacjentów ze stentem wieńcowym i podwójnym leczeniem przeciwplatekowym stanowi wysokie ryzyko powikłań krwotocznych. Jednak zaniechanie leczenia może prowadzić do poważnych konsekwencji, takich jak zakrzepica w stencie, a w konsekwencji do świeżego zawału serca. Trzeba pamiętać, że w okresie pooperacyjnym rozwija się nadkrzepliwość wynikająca z rosnącego stężenia fibrynogenu, hamowania fibrynolizy oraz zwiększonej agregacji płytek. Wykazano, że zaniechanie leczenia przeciwplatekowego na okres okołoperacyjny stanowi ogromny czynnik ryzyka zakrzepicy w stencie ze śmiertelnością sięgającą 86% w ciągu pierwszych trzech tygodni po operacji [17]. Z drugiej strony należy się liczyć ze zwiększonym ryzykiem krwawienia i kłopotliwym prowadzonego bez odstawienia leczenia przeciwplatekowego, szczególnie jeśli jest to terapia skojarzona dwoma lekami [18,19].

W 2012 r. autorzy niemieccy opisali przypadek chorego z toksyczną marskością wątroby, po dwóch udarach niedokrwienych mózgu, otrzymującego przewlekłe podwójne leczenie przeciwplatekowe aspiryną i kłopidogrelem, u którego wykonano OLT bez przerywania podwójnej terapii przeciwplatekowej. Nie zaobserwowano istotnych powikłań krwotocznych. [20].

Ocena ryzyka przed operacją

Dane z badania klinicznego

Dane uzyskane z wywiadu są niezwykle istotnym elementem oceny przedoperacyjnej. Na podstawie zebranych od chorego informacji należy rozważyć wykonanie dodatkowych badań diagnostycznych i ew. zmianę dotychczasowej terapii. W wywiadach należy uwzględnić: podejrzenie lub obecność choroby wieńcowej, objawy niewydolności serca i stopień jej zaawansowania, występowanie (aktualnie i w przeszłości) objawowych zaburzeń rytmu serca, obecność choroby naczyń obwodowych, zaburzenia krążenia mózgowego. Już na tym etapie oceny chorego z marskością wątroby pojawia się co najmniej kilka poważnych problemów. Dotyczą one zwłaszcza chorych z zaawansowaną postacią marskości wątroby, przewodnionych, z zaburzeniami jonowymi. Pacjenci tacy mogą mieć, oprócz wodobrzusza, także płyn w jamach opłucnowych i obrzęki, zwykle mają też tendencję do hipotonii oraz tachykardii. Dyslektrolitemia bywa przyczyną zaburzeń rytmu serca. Wszystkie wymienione objawy mogą pojawiać się nie tylko w marskości wątroby, ale także w niewydolności serca. Choć dane z wywiadu (nadużywanie alkoholu, przebyte wirusowe zapalenie wątroby, inne) kierunkują nas na rozpoznanie marskości wątroby, nie wykluczą jednoznacznie uszkodzenia serca jako przyczyny (lub współprzyczyny) objawów. Szczególnie dotyczy to chorych z chorobą alkoholową, w przebiegu której może ujawnić się zarówno marskość wątroby, jak też uszkodzenie serca z objawami jego niewydolności (kardiomiopatia poalkoholowa).

Część chorych z marskością wątroby wśród zgłaszanych objawów podaje wysiłkową duszność. Poszukując przyczyn duszności należy w tej grupie pacjentów wziąć pod uwagę obecność przewlekłych chorób płuc ze zmianami obturacyjnymi i restrykcyjnymi, obecność płynu w opłucnej, niewydolność serca, ale także obecność przecieku wewnątrzplucznego będącego konsekwencją marskości wątroby.

Oddzielnym problemem w czasie kwalifikacji do przeszczepienia wątroby są chorzy z cukrzycą. Trzeba pamiętać, że u cukrzyków

występuje zwiększone ryzyko choroby wieńcowej oraz częste jest występowanie bezobjawowego, tzw. niemeo niedokrwienia.

Istotnym wątkiem w czasie zbierania wywiadu jest określenie wydolności wysiłkowej chorego, w oparciu o dane dotyczące konkretnych czynności wykonywanych w życiu codziennym. Ułatwia to ocenę ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.

Skala oceny ryzyka

Wystąpienie powikłań kardiologicznych w okresie okołoperacyjnym jest zależne od licznych czynników związanych ze stanem klinicznym i rodzajem operacji. W celu oceny ryzyka kardiologicznego stosuje się kilka skal oceny i wskaźników ryzyka. Do najczęściej stosowanych należy wskaźnik ryzyka kardiologicznego Lee. Wskaźnik ten wylicza się przydzielając 1 punkt za każdy z następujących czynników ryzyka:

- zabieg operacyjny podwyższonego ryzyka (wewnątrztrzewnowy - tu także zabieg OLT, torakochirurgiczny, duży naczyniowy),
- wywiad choroby niedokrwiennej serca (przebyty zawał serca, dodatni test wysiłkowy, stenokardia lub przyjmowanie nitratów, patologiczny załamek Q w EKG),
- wywiad lub objawy niewydolności serca,
- wywiad udaru mózgu lub przemijającego niedokrwienia mózgu (ang. - *transient ischemic attack* - TIA),
- cukrzyca wymagająca leczenia insuliną,
- niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny >2,0 mg/dL (>177 mol/L).

Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w okresie okołoperacyjnym uważa się za bardzo małe, gdy liczba punktów wynosi 0, małe jeśli przydzielono 1 punkt, pośrednie gdy chory otrzymał 2 punkty, a duże >3 punktów [21,22].

Stosowanie betablokerów w okresie okołoperacyjnym

W przygotowaniu pacjentów kardiologicznych do operacji pozasercowych i w redukcji ryzyka powikłań kardiologicznych ważną pozycję zajmują betablokery. Zaleca się ich kontynuację u wszystkich chorych, którzy otrzymywali je wcześniej z powodu choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego

czy też zaburzeń rytmu serca, niezależnie od rodzaju zaplanowanego zabiegu operacyjnego i ryzyka z nim związane. Przed zabiegiem OLT zaleca się włączenie betablokerów u chorych, u których występuje więcej niż jeden z istotnych klinicznych czynników ryzyka powikłań w okresie okołoperacyjnym: choroba wieńcowa, wyrównana niewydolność serca lub niewydolność serca w wywiadzie, cukrzyca, niewydolność nerek, przebyty udar mózgu lub TIA. Korzystne wydaje się, aby u chorych dotychczas nieleczonych betablokerem, terapię rozpocząć na kilka dni do kilku tygodni przed OLT. Dawka leku powinna być tak dobrana, aby dobrze kontrolować czynność serca w spoczynku - pożądana częstota rytmu serca to 60-65/min. Wydaje się korzystniejsze stosowanie preparatów długodziałających niż tych o krótkim działaniu, jak np. metoprolol [4]. Jak wiadomo, u wielu chorych z marskością wątroby w prewencji krwawienia z żyłaków przełyku przewlekle stosowane są betablokery, głównie nieselektywny propranolol. Brak jest badań oceniających, czy kontynuowanie leczenia w okresie okołotransplantacyjnym przynosi korzyści w postaci zmniejszania częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych. Wydaje się jednak, że utrzymanie leczenia betablokerem w okresie okołoperacyjnym będzie korzystne dla pacjentów poddawanych OLT.

Inną grupą leków, w stosunku do których udowodniono korzystny wpływ na redukcję powikłań sercowo-naczyniowych w okresie okołoperacyjnym, są statyny [4]. U chorych, u których dotychczas ich nie stosowano, powinno się włączyć na 30 dni przed operacją. Z oczywistych względów (uszkodzenie wątroby) u chorych kwalifikowanych do OLT zastosowanie statyn zwykle nie jest możliwe.

Bardzo częstym błędem popełnianym w oddziałach zabiegowych jest odstawienie leków „internistycznych” przed operacją. Często uzasadnia się to koniecznością pozostawienia chorego na czczo. Wymagany okres głodzenia w okresie poprzedzającym operację jest ostatnio przedmiotem wielu sporów. Tradycyjnie zaleca się pacjentowi powstrzymanie się od przyjmowania pokarmów stałych na co najmniej 6 godzin przed zabiegiem. Przerwa w przyjmowaniu płynów nie powinna przekraczać 2 godzin przed indukcją znieczulenia. Leki zażywane przez pacjenta przewlekle i w premedykacji mogą zostać przyjęte przed zabiegiem, z niewielką ilością wody (kilka łyków).

Piśmiennictwo:

1. Dec GW, Kondo N, Farrell ML i wsp.: Cardiovascular complications following liver transplantation. Clin Transplant, 1995; 9: 463-71
2. Pruthi J, Medkiff KA, Esraon KT i wsp.: Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. Liver Transpl, 2001; 7: 811-15
3. Gaskari SA, Lee SS: Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenetic mechanisms. World J Gastroenterol, 2006; 12: 837-42
4. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur Heart J, 2009; 30: 2769-812
5. Piscaglia F, Zironi G, Gaiani S i wsp.: Systemic and splanchnic hemodynamic changes after liver transplantation for cirrhosis: A long-term prospective study. Hepatology, 1999; 30: 58-64
6. Navasa M, Feu F, García-Pagán JC i wsp.: Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis. Hepatology, 1993; 17: 355-60
7. Moller S, Henriksen JH: Cirrhotic cardiomyopathy: A pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. Heart, 2002; 87: 9-15
8. Johnston SD, Morris JK, Cramb R i wsp.: Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. Transplantation, 2002; 73: 901-6
9. Therapondos G, Flapan AD, Plevris JN, Hayes PC: Cardiac morbidity and mortality related to orthotopic liver transplantation. Liver Transpl, 2004; 10: 1441-53
10. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). Circulation, 2007; 116: e418-99

11. Ehtisham J, Altieri M, Salamé E i wsp.: Coronary artery disease in orthotopic liver transplantation: pretransplant assessment and management. *Liver Transpl*, 2010; 16: 550–57
12. Tiukinhoy-Laing SD, Rossi JS, Bayram M i wsp.: Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation. *Am J Cardiol*, 2006; 98: 178–81
13. Vaitkus PT, Dickens C, McGrath MK: Low bleeding risk from cardiac catheterization in patients with advanced liver disease. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2005; 65: 510–12
14. Pillarisetti J, Patel P, Duthuluru S i wsp.: Cardiac catheterization in patients with end-stage liver disease: safety and outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011; 77: 45–48
15. Sharma M, Yong C, Majure D i wsp.: Safety of cardiac catheterization in patients with end-stage liver disease awaiting liver transplantation. *Am J Cardiol*, 2009; 103: 742–46
16. Russo MW, Pierson J, Narang T i wsp.: Coronary artery stents and antiplatelet therapy in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*, 2012; 46: 339–44
17. Sharma AK, Ajani AE, Hamwi SM i wsp.: Major noncardiac surgery following coronary stenting: when is it safe to operate? *Catheter Cardiovasc Interv*, 2004; 63: 141–45
18. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rücker G: Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention – cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation – review and meta-analysis. *J Intern Med*, 2005; 257: 399–414
19. Chernoguz A, Telem DA, Chu E i wsp.: Cessation of clopidogrel before major abdominal procedures. *Arch Surg*, 2011; 146: 334–39
20. Spieker H, Benckert C, Quante M i wsp.: Successful liver transplantation with continued dual antiplatelet therapy. *Ann Transplant*, 2012; 17(2): 127–30
21. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM i wsp.: Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*, 1999; 100: 1043–49
22. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ i wsp.: Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ*, 2005; 173: 627–34

Wybrane problemy kardiologiczne u pacjentów pediatrycznych ze schorzeniami hepatologicznymi

The chosen heart problems in pediatric patients with hepatic disorders

Irena Jankowska¹, Joanna Taybert², Lidia Ziółkowska³, Dorota Gliwicz¹, Anna Turska-Kmleć³

¹ Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

² Klinika Chorób Metabolicznych Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

³ Klinika Kardiologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

Summary: Authors present several liver diseases in children, in which the hepatological manifestation coexists with cardiological symptoms. A broad spectrum of cardiovascular abnormalities is being discussed. This knowledge may help in establishing diagnosis of a particular syndrome, as well as in setting up further pediatric management, taking the cardiac problem into consideration. Cooperation of pediatric hepatologist, cardiologist and a specialist in the metabolic field seems to be crucial for proper counseling and follow-up of those hepatocardiological patients.

Słowa kluczowe: niewydolność wątroby • kardiomiopatia przerostowa • wrodzone wady metabolizmu • zaciskające zapalenie osierdzia

Key words: liver insufficiency • cardiomyopathy • inborn errors of metabolism • constrictive pericarditis

Adres do korespondencji: Irena Jankowska, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania „Instytutu – Pomnika Centrum Zdrowia Dziecka”, Al. Dzieci Polskich 20, 04-740 Warszawa, Polska, e-mail: i.jankowska@czd.pl

Wstęp

Problemy kardiologiczne i hepatologiczne dotyczą 3 różnych sytuacji klinicznych: chorób wątroby powodujących wtórne zmiany w układzie krążenia, chorób układu sercowo-naczyniowego powodujących wtórne zmiany w wątrobie, oraz chorób wątroby i serca mających wspólną etiologię [1]. U dzieci ze schorzeniami hepatologicznymi problemy ze strony układu sercowo-naczyniowego mogą występować w genetycznie uwarunkowanych schorzeniach wielonarządowych (zespół Alagille'a), wrodzonych wadach metabolizmu, schyłkowej niewydolności wątroby i marskości wątroby (krążenie hyperdynamiczne, kardiomiopatia, zespół wątrobowo-płucny, nadciśnienie wrotno-płucne), w czasie stosowania immunosupresji po przeszczepieniu wątroby (cyclosporyna, tacrolimus), u chorych z wewnątrzwątrobowymi przetokami tętniczo-żylnymi. Dlatego objawy schorzeń układu sercowo-naczyniowego takie jak szmer nad sercem, zaburzenia rytmu serca, sinica, obniżenie saturacji krwi tętniczej lub powiększenie sylwetki serca, występujące u chorych z zaburzeniami czynności wątroby powinny być istotnym elementem diagnostyki różnicowej. Poniżej przedstawiono wybrane choroby u dzieci, w których często współistnieją zaburzenia ze strony serca i wątroby. Są to zespół Alagille'a, wady metaboliczne, zaciskające zapalenie osierdzia.

Zespół Alagille'a

Przykładem współistnienia patologii układu sercowo-naczyniowego i patologii wątroby jest zespół Alagille'a. Jest to schorzenie wielonarządowe, dziedziczone autosomalnie dominująco ze zmienną ekspresją objawów. Charakteryzuje się nieprawidłowym rozwojem wątroby, serca, kręgosłupa, oczu, twarzoczaszki, rzadziej nerek oraz innych narządów. Po raz pierwszy został opisany przez D. Alagille'a w 1969 roku. Częstość występowania szacuje się na 1:70 000 żywych urodzeń. U podłoża choroby leży mutacja genu *Jagged 1* (*JAG1*), zlokalizowanego na chromosomie 20 (20p12), kodującego białko-ligand dla receptora Notch 1 [2,3]. Stwierdzenie ekspresji genu *JAG1* w wątrobie, płucach, mózgu, nerkach, sercu i układzie szkieletowo-mięśniowym, tłumaczy wielonarządowy charakter objawów. Aby rozpoznać zespół Alagille'a należy stwierdzić trzy spośród pięciu cech, a jedną z nich są nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym. Do pozostałych cech charakterystycznych dla zespołu należy przewlekła cholestaza (nie zawsze z podwyższonym stężeniem bilirubiny, czasem jedynym objawem może być izolowane podwyższenie GGTP), wady kręgosłupa (kręgi motyle lub rzadziej, niespojenie łuków kręgów lędźwiowych), nieprawidłowości okulistyczne widoczne jedynie w specjalistycznym badaniu okulistycznym z użyciem lampy szczelinowej (najczęściej *embriotokson posterior*, czyli uwydatnienie tzw. linii Schwalbego) lub nieprawidłowa pigmentacja siatkówki oraz

charakterystyczne rysy twarzy – wypukłe szerokie czoło, głęboko osadzone i szeroko rozstawione oczy, szeroka nasada nosa, mała szpiczasta broda (jednak nie zawsze silnie wyrażone u niemowlęcia) [4]. Choroba w okresie niemowlęcym może być mylona z atrezią dróg żółciowych, ale stwierdzenie problemów kardiologicznych może nasunąć podejrzenie zespołu Alagille'a i skłonić do wykonania dodatkowych badań genetycznych [5].

W zespole Alagille'a problemy kardiologiczne opisywane są u 89–97% pacjentów [6–8] i reprezentowane przez szeroki wachlarz objawów, poczynając od mało istotnych szmerów skurczowych (9–19%) do istotnych hemodynamicznie wad strukturalnych prawego (55%) lub lewego serca (7%) oraz innych anomalii sercowo-naczyniowych (14%) [6–10].

Wrodzone wady metabolizmu

Manifestacja kardiologiczna wrodzonych wad metabolizmu to zarówno zaburzenia rytmu, jak i kardiomiopatia (występuje w przebiegu ponad 40 różnych wrodzonych wad metabolizmu) [11]. Na szczególną uwagę, zwłaszcza u pacjentów ze stwierdzoną hepatopatią, zasługuje kardiomiopatia przerostowa [12]. Do chorób, w których przebiegu może ujawnić się dysfunkcja obu tych narządów, należą przede wszystkim: zaburzenia oksydacji kwasów tłuszczowych, choroby spichrzeniowe (np. glikogenozy, choroby lizosomalne), a także choroby mitochondrialne.

Od właściwego ustalenia rozpoznania zależy możliwość (lub brak) wprowadzenia, poza objawowym leczeniem kardiologicznym i hepatologicznym, specyficznej terapii i jej zakres. Wielokrotnie jedynie właściwe „leczenie metaboliczne” umożliwia stabilizację stanu pacjenta, a czasem także redukcję dawek leków kardiologicznych i hepatologicznych.

Choroby te, poza przerostem mięśnia sercowego obejmują wiele innych układów, co wymaga skojarzonej, wielospecjalistycznej opieki [13]. Rokowanie u tych pacjentów może zależeć w większym stopniu od zmian w innych narządach (np. w mózgu lub wątrobie) niż od patologii w sercu.

Ze względu na wrodzony genetycznie uwarunkowany charakter tych zaburzeń oraz różny w zależności od typu lub podtypu danej choroby sposób dziedziczenia, ustalenie rozpoznania równoznaczne jest z koniecznością porady genetycznej dla rodziców pacjenta udzielonej w warunkach poradni genetycznej.

Do chorób metabolicznych w których problemom hepatologicznym towarzyszą problemy kardiologiczne, które zostaną omówione w niniejszym opracowaniu należą: zaburzenia oksydacji kwasów tłuszczowych, glikogenozy oraz choroby mitochondrialne.

Zaburzenia oksydacji kwasów tłuszczowych

Zaburzenia oksydacji kwasów tłuszczowych (ang. – *fatty acid oxidation disorders* – FAOD) mogą prowadzić do ciężkiego uszkodzenia wątroby w każdym wieku. Pogarszają też rokowanie w ostrej niewydolności wątroby występującej z innej przyczyny [14]. Niewystarczająca produkcja ciał ketonowych w połączeniu z hamowaniem glukoneogenezy przez zmniejszenie poziomu acetylo-CoA prowadzi w stanach

katabolicznych do wystąpienia encefalopatii wątrobowej (zespół Reye' o-podobny) z objawami hipoglikemicznej śpiączki hipoketotycznej z uszkodzeniem wątroby i hiperamonemią. Często pierwszy epizod ma miejsce w okresie niemowlęcym, a czynnikami wywołującymi dekompensację metaboliczną są głównie stany katabolizmu związane z nawet niewielkimi infekcjami, wymiotami lub długim łańcuchem (stany gorączkowe, gorsze łaknienie, wydłużone odstępy w karmieniach u niemowląt i dzieci młodszych), a także przedłużonym głodzeniem lub wysiłkiem u dzieci starszych, młodzieży i dorosłych [15]. W okresach bez dekompensacji metabolicznej podstawowe parametry funkcji wątroby są najczęściej prawidłowe i nie obserwuje się jej powiększenia. Nagromadzenie toksycznych acylokarnitów o długim łańcuchu może powodować ciężką kwasicę mleczanową z hepatopatią i kardiomiopatią. Do rozwoju tej ostatniej (jako przewlekłego powikłania choroby) może dojść także u pacjentów bez objawów nasilonej dysfunkcji wątroby – może się wówczas zdarzyć, że pacjent z taką manifestacją choroby pozostaje pod opieką kardiologów, bez świadomości wielonarządowości schorzenia. Dotyczy to w szczególności deficytu dehydrogenazy hydroksyacetylo-CoA długolącuchowych kwasów tłuszczowych (LCHAD) czy niektórych deficytów enzymów związanych z metabolizmem karnityny. W identyfikacji zaburzeń FAOD pomocne są: wykrycie acydurii dwukarboksylowej bez ketonurii w profilu kwasów organicznych w moczu metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią masową (GCMS) z okresu dekompensacji metabolicznej oraz obniżone stężenie wolnej i całkowitej karnityny w surowicy. Jednakże metodą z wyboru pozostaje analiza profilu acylokarnitów w suchej kropli krwi metodą tandemowej spektrometrii masowej (TMS, MS/MS, Tandem MS) [15]. Badania molekularne są powszechnie stosowane w niektórych deficytach enzymatycznych (w tym w deficycie LCHAD) [14].

Każdy pacjent z FAOD, w szczególności z deficytem LCHAD, powinien pozostawać pod długofalową opieką ośrodka medycyny metabolicznej z opieką dietetyka (dieta dobierana w zależności od rozpoznanego deficytu enzymatycznego, indywidualna decyzja co do podaży karnityny oraz odstępów czasowych między posiłkami) [14,15], ale także regularną opieką kardiologiczną i okulistyczną ze względu na ryzyko wystąpienia kardiomiopatii, zaburzeń rytmu serca oraz retinopatii [16].

Glikogenoza typu II

Glikogenoza typu II (GSD II, choroba Pompego) jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, spowodowaną niedoborem lizosomalnej α -glukozydazy (kwaśnej maltazy) – enzymu niezbędnego do prawidłowego metabolizmu glikogenu. Niedobór ten powoduje zwiększone odkładanie glikogenu w lizosomach komórek m.in. wątroby, mięśni, serca, ośrodkowego układu nerwowego, przy czym nie występują znaczące zaburzenia metabolizmu węglowodanów i epizody hipoglikemii [14,16].

W zależności od momentu wystąpienia objawów chorobę Pompego możemy podzielić na: postać niemowlęcą przebiegającą z hipotonią mięśniową i kardiomiopatią z niewydolnością serca, oraz postać młodzieńczą i dorosłych, gdzie głównym objawem jest postępujące osłabienie mięśni. W postaci niemowlęcej stwierdzane są także zaburzenia odżywiania, brak przyrostu masy ciała, osłabienie, tachypnoe.

W badaniu przedmiotowym stwierdza się charakterystyczny duży język, hepatomegalię, osłabione lub nieobecne odruchy ścięgna oraz hipotonię [14]. Przyczyną zgonu (już w pierwszym roku życia) jest zazwyczaj niewydolność oddechu, niewydolność krążenia, zaburzenia połykania będące przyczyną niedożywienia i zachłyśnięcia. Rozpoznanie stawia się na podstawie stwierdzenia deficytu enzymu w leukocytach, suchej kropli krwi, fibroblastach lub mięśniu. Przydatne może być również: wykazanie wysokich aktywności kinazy keratynowej w surowicy oraz specyficznego wydalania oligosacharydów moczu.

W leczeniu poza postępowaniem objawowym stosowana jest enzymatyczna terapia substytucyjna zmieniająca przebieg historii naturalnej choroby [11,17]. Obecnie w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Pompego” dostępny jest preparat alglukozydazy alfa – dla pacjentów z postacią niemowlęcą choroby [18]. Konieczna jest regularna opieka kardiologiczna, występująca hepatopatia (powiększenie wątroby, hiperaminotransferazemia) nie prowadzi do niewydolności wątroby.

Glikogenoza typu III

Glikogenoza typu III (GSD III, choroba Cori/Forbesa) jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, spowodowaną brakiem enzymu odszczepiającego glikogen (*debrancher*). Niedobór ten prowadzi do nadmiernego odkładania nieprawidłowego glikogenu w wątrobie, mięśniach, a także w sercu [19].

W zależności od typu choroby (mięśniowo-wątrobowy – IIIA, wątrobowy – IIIB, typ IIIA może przebiegać z zajęciem serca) do dominujących objawów należą osłabienie siły mięśniowej, powiększenie wątroby oraz kardiomiopatia przerostowa, a pacjenci wymagają opieki różnych specjalistów [16]. Stwierdzone cechy uszkodzenia wątroby to głównie od łagodnego do (często) znacznego podwyższenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, ustępujące z wiekiem [19]. Obecna jest często tendencja do hipoglikemii (po dłuższym czasie od poprzedniego posiłku), a także hiperlipoproteinemii [16]. W typach z zajęciem mięśni – podwyższona (często bardzo zmienne) aktywność kinazy kreatynowej [19]. Podstawą rozpoznania GSD III jest stwierdzenie niedoboru enzymu odszczepiającego glikogen (*debrancher*) w leukocytach izolowanych z krwi obwodowej. [19]. Pomocne jest wykazanie także zwiększonej zawartości glikogenu w erytrocytach. W przypadku wcześniejszej decyzji o biopsji wątroby, oznaczenie aktywności enzymu i zawartości glikogenu może być wykonane w tej tkance zabezpieczonej uprzednio. Przydatne w diagnostyce może być stwierdzenie specyficznego wydalania oligosacharydów w moczu czy zmian w biopsji wątroby (gromadzenie glikogenu, włóknienie o różnym stopniu nasilenia). Badania molekularne mogą pełnić rolę potwierdzającą rozpoznanie lub, w przypadkach o nieustalonej/wątpliwej manifestacji narządowej, ustalającą typ choroby, a co za tym idzie zakres przyszłej opieki specjalistycznej. Leczenie polega głównie na unikaniu przedłużonego głodzenia (indywidualnie dobrany schemat czasu posiłków przez całą dobę czy podaż maltodekstryny), stosowaniu diety z ograniczeniem węglowodanów prostych, wysokobiałkowej [19]. Potencjalnie rozwój włóknienia w wątrobie może doprowadzić do jej marskości oraz rozwoju zmian nowotworowych – konieczna jest dalsza obserwacja hepatologiczna, a także

rozważenie wówczas przeszczepu wątroby [19]. Niezbędna jest także dalsza obserwacja serca u pacjentów z typem IIIA – u tych ostatnich zarówno miopatia jak i kardiomiopatia może ujawnić się w wieku dorosłym. [19].

Glikogenoza typu IV

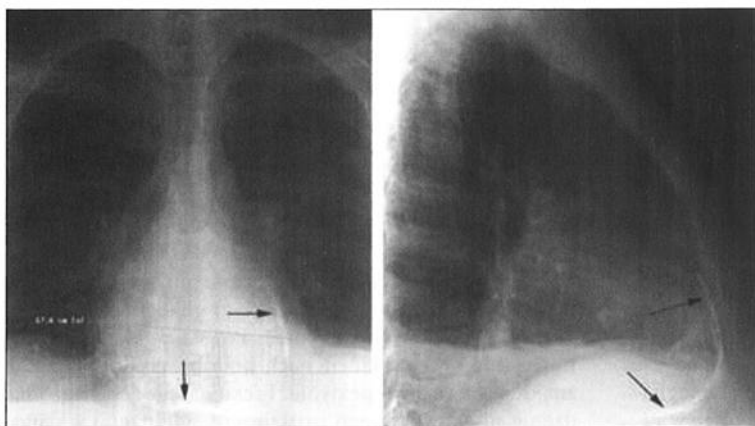
Glikogenoza typu IV (GSD IV, choroba Andersen, amylopektynoza) jest chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie, polegającą na zaburzeniu spichrzania glikogenu w wyniku niedoboru enzymu rozgałęziającego glikogen (*brancher*, amylo-1,4-1,6-transglukozydaza). Powstaje glikogen o nie normalnie długich łańcuchach podobnych do tych jakie znajdują się w amylopektynie. Efektem tego jest nagromadzenie nieprawidłowego strukturalnie glikogenu w narządach, głównie w wątrobie i mięśniach (mimo na ogół prawidłowej jego zawartości w wątrobie) i postępująca marskość wątroby, prowadząca do jej niewydolności nawet jeszcze w okresie niemowlęcym (postać klasyczna) [20]. Poza hepat- i splenomegalią choroba manifestować się może hipotonią mięśniową, upośledzeniem wzrostu, oraz postępującą kardiomiopatią (postać nerwowo-mięśniowa) [20]. Główną przyczyną zgonu w erze przed transplantacją wątroby była niewydolność wątroby. Podstawą rozpoznania GSD IV jest stwierdzenie niedoboru enzymu rozgałęziającego (*brancher*) w leukocytach izolowanych z krwi obwodowej, możliwe jest oznaczenie jego aktywności w fibroblastach lub biopsji wątroby. Obraz histopatologiczny (gromadzenie nieprawidłowego nie poddającego się trawieniu diastazą glikogenu, włóknienie o różnym stopniu nasilenia) może ukierunkować rozpoznanie. Badania molekularne poza potwierdzeniem rozpoznania umożliwiają próbę ustalenia rokowania w przypadkach łagodnych tj. nie przebiegających z gwałtownie postępującą marskością wątroby. Leczenie jest postępowaniem głównie objawowym, w przypadku marskości wątroby wskazana jest jej transplantacja. [20].

Inne choroby spichrzeniowe

Przykładem innych chorób spichrzeniowych przebiegających z wielonarządową manifestacją dotyczącą m.in. serca i wątroby są niektóre mukopolisacharydozy (typu I, II i VI) [16]. Pomimo, że spektrum zmian dotyczących serca jest szerokie (kardiomegalia, kardiomiopatia, izolowane zmiany zastawkowe), w obrazie klinicznym dominują inne objawy, w tym: hepatosplenomegalia, cechy dysmorficzne, opóźnienie rozwoju psychoruchowego (zależnie od typu). Rozpoznanie polega przede wszystkim na wykazaniu niedoboru aktywności enzymatycznej w leukocytach lub fibroblastach. W leczeniu obok postępowania objawowego w typie I, II i VI mukopolisacharydoz stosowana jest enzymatyczna terapia substytucyjna [11] (w Polsce dostępna w ramach programów lekowych) [18].

Choroby mitochondrialne

Choroby mitochondrialne obejmują klinicznie różnorodne zaburzenia wynikające z nieprawidłowej funkcji systemu oksydatywnej fosforylacji przebiegającej w mitochondriach. Zależne są od zmian zarówno w mitochondrialnym, jak i jądrowym DNA. Objawy tych chorób mogą ujawnić się w każdym wieku, a dotyczyć przede wszystkim narządów o wysokim zapotrzebowaniu energetycznym, jak mózg, oko, mięśnie szkieletowe i serce. Zajęcie serca występuje w szczególności w deficycie



Rycina 1. Badanie radiologiczne klatki piersiowej. Zwapnienie osierdzia u pacjenta z zaciskającym zapaleniem osierdzia w przebiegu gruźlicy.

SCO2, zespole Kearns-Seyre'a (retinopatia barwnikowa, ataksja, zaburzenia przewodnictwa wewnątrzsercowego), zespole MELAS (*Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes*), zespole MERRF (*Myoclonic Epilepsy, Ragged Red Fibers*), czy zespole Bartha (kardiomiopatia, neutropenia, miopatia, acyduria 3-metyloglutakowa) czy sporadycznie w zespole Pearsona [11,16,21,22].

Uszkodzenie wątroby występuje w obrazie klinicznym zespołu Pearsona (*marrow-pancreas syndrome*), zespole atrofii kosmków czy zespole *Navajo Neurohepatopathy*, dominuje zaś w jednym z trzech znanych zespołów deplekcji mitochondrialnego DNA [23,24]. Zespół chorobowy deplekcji mitochondrialnego DNA (mtDNA) jest schorzeniem dziedziczonym autosomalnie recesywnie, charakteryzującym się zmniejszeniem ilości mtDNA w komórce o przynajmniej 70% liczby kopii mtDNA w stosunku do DNA jądrowego (deplecja), doprowadzającym do ciężkiego zaburzenia funkcji mitochondriów i łańcucha oddechowego. Postać wątrobowo-mitochondrialnego zespołu deplecyjnego (MDS) może cechować się zmianami pozornie ograniczonymi do wątroby lub współistnieć z objawami ze strony układu nerwowego o różnym stopniu nasilenia (postać wątrobowo-mózgowa). Do ujawnienia się postępującej hepatopatii z niewydolnością wątroby dochodzi często po włączeniu do leczenia walproinianów (zespół Alpersa, MDS) [25]. Dołączać się mogą objawy ze strony innych narządów, w tym z układu sercowo-naczyniowego w postaci kardiomiopatii [24]. Wielokrotnie ciężki stan pacjentów w chwili diagnostyki utrudnia rozróżnienie pierwotnego lub wtórnego charakteru dysfunkcji narządowej. Historia naturalna choroby nie jest w pełni poznana; pacjenci różnią się wiekiem ujawnienia się schorzenia i stopniem nasilenia objawów. Prognozowanie przebiegu choroby wydaje się zależeć od genotypu [24]. Rośnie liczba znanych genów odpowiedzialnych za postać wątrobowo-mózgową MDS: *POLG*, *DGUOK*, *MPV17*, *C10ORF2*, in. W praktyce ważna jest ocena, czy zmiany patologiczne ograniczają się do wątroby czy też zajmują (lub zajmą w przyszłości) inne narządy i tkanki, w tym ośrodkowy układ nerwowy lub serce. Odgrywa to zasadniczą rolę w kwalifikacji dziecka do przeszczepienia wątroby [24].

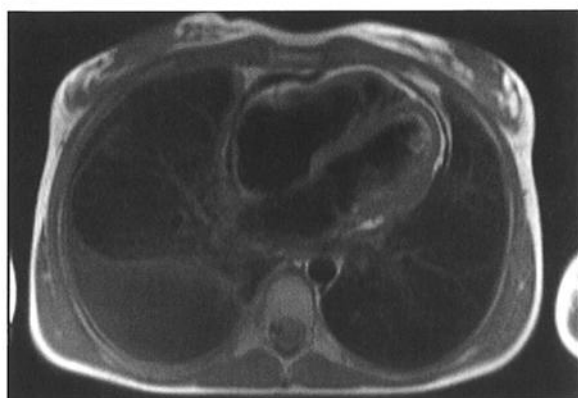
Zaciskające zapalenie osierdzia

Do innych rzadkich chorób mogących sprawiać problemy zarówno kardiologowi jak i hepatologowi należy zaciskające zapalenie osierdzia (zZO) (ang. – *constrictive pericarditis*) [26]. Ta rzadka choroba, będąca następstwem przewlekłego

procesu zapalnego osierdzia, rozpoznana poddaje się leczeniu przyczynowemu, jakim jest usunięcie zmienionego osierdzia (perikardiektomia). Zaciskające zapalenie osierdzia jest następstwem obecności włóknistego zgrubienia i/lub zwapnienia worka osierdziowego powodującego nieprawidłowe napełnianie rozkurczowe komór serca, co ogranicza rzut serca. Choroba ta u dzieci występuje rzadko. W krajach rozwiniętych najczęściej etiologia jest nieustalona (idiopatyczna), w krajach rozwijających się dominuje etiologia gruźlicza. Wśród innych przyczyn zZO wymienić należy infekcje bakteryjne, wirusowe, choroby układowe tkanki łącznej, przewlekłą niewydolność nerek (mocznicą), skutki napromieniania klatki piersiowej oraz wcześniej przebytą operację kardiochirurgiczną [27].

Najczęściej pacjenci z zZO skarżą się na łatwą męczliwość i duszność wysiłkową. W obrazie klinicznym zZO stwierdza się objawy prawokomorowej niewydolności serca – obrzęki kończyn dolnych (67–79%), powiększenie wątroby (84–100%), płyn w jamie otrzewnej. W badaniu przedmiotowym wysłuchiwany jest dodatkowy wczesnorozkurczowy ton serca, stwierdza się słabo napięte, przyspieszone tętno, osłabienie uderzenia koniuszkowego, podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych (powyżej 1,96 kPa), poszerzenie żył szyjnych [27]. Podstawowym badaniem diagnostycznym jest przekłatkowe badanie echokardiograficzne serca, w którym stwierdza się pogrubienie osierdzia, „uwiązanie mięśnia sercowego do osierdzia”, powiększenie przedsionków z prawidłową funkcją skurczową komór serca [26]. Charakterystycznym objawem jest poszerzenie żyły głównej dolnej i jej zmniejszona zmienność oddechowaw oraz poszerzenie żył wątrobowych. W badaniu dopplerowskim stwierdza się cechy ograniczonego napełniania obu komór serca oraz zwiększoną (>25%) zmienność oddechową przepływów przez zastawki przedsionkowo-komorowe i w żyłach płucnych. W badaniu ekg występuje niska amplituda zespołów QRS, niespecyficzne zmiany załamków T pod postacią ich odwrócenia lub spłaszczenia. Częstym objawem w zapisie ekg jest trzepotanie przedsionków, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz zaburzenia przewodzenia śródkomorowego. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej stwierdza się zwapnienie osierdzia (Rycina 1), ale obraz taki występuje rzadko – mniej niż u 30% chorych z zZO; oraz płyn w jamach opłucnowych.

Ze względu na takie objawy jak powiększenie obwodu brzucha, płyn w otrzewnej, powiększenie wątroby oraz żółtaczkę zZO może sugerować schorzenie hepatologiczne. Z tego też



Rycina 2. Badanie serca metodą rezonansu magnetycznego. Płyn w jamie osierdza do 15 mm. Błazka zewnętrzna osierdza pogrubiała do 4–6 mm. Wzmocniony sygnał błazki zewnętrznej osierdza (po podaniu kontrastu).

powodu może stanowić szczególny problem, zarówno pod względem obrazu klinicznego jak i diagnostyki różnicowej.

Badanie tomograficzne serca oraz badanie serca metodą rezonansu magnetycznego umożliwia ocenę grubości osierdza, zwapnień w osierdziu, geometrii komór serca (kształt przypominający rurę), powiększenie jednego lub obu przedsionków, poszerzenie i przekrwienie żył głównych [28,29]. W badaniu rezonansu magnetycznego serca stwierdza się charakterystyczny ruch przegrody międzykomorowej – obecnie przy wdechu spłaszczenie przegrody międzykomorowej

w początkowej fazie rozkurczu komór (*septal flattening*) oraz pogrubienie osierdza [30] (Rycina 2). W przypadkach niejednoznacznych klinicznie, gdy trudno jest zróżnicować zaciskające zapalenie osierdza z kardiomiopatią restrykcyjną konieczne jest cewnikowanie serca, biopsja osierdza i mięśnia sercowego lub torakotomia zwiadowcza [31].

Pacjenci z zzo bardzo często stwarzają duże trudności diagnostyczne i mogą być pierwotnie kierowani do hepatologa z podejrzeniem marskości wątroby (hepatomegalia, wodobrzusze, hipoalbuminemia). Największym problemem, mimo wykonania wielu badań kardiologicznych pozostaje jednoznaczne rozpoznanie czy mamy do czynienia z zzo czy też z kardiomiopatią restrykcyjną [31,32]. Obie te choroby różnią się zarówno rokowaniem jak i postępowaniem terapeutycznym. W przypadku zzo jedyną metodą radykalnego leczenia jest perikardiektomia, pacjenci z kardiomiopatią restrykcyjną zgłaszani są do przeszczepienia serca [33]. Różnicowanie zzo i kardiomiopatii restrykcyjnej przedstawiono w Tabeli 1.

Podsumowanie

Diagnostyka schorzeń, w których u dziecka równocześnie występują objawy z układu krążenia i wątroby, zwłaszcza gdy dotyczy to noworodka i niemowlęcia, jest zadaniem dla zespołu specjalistów. Postawienie właściwego rozpoznania jest możliwe wówczas, gdy pamięta się o zespołach i jednostkach chorobowych, w których równoczasowo występują objawy kardiologiczne i hepatologiczne.

Tabela 1. Różnicowanie zaciskającego zapalenia osierdza i kardiomiopatii restrykcyjnej na podstawie wyników badań kardiologicznych (echokardiografia, cewnikowanie serca, badanie serca metodą rezonansu magnetycznego, tomografia komputerowa, badanie radiologiczne klatki piersiowej).

Zaciskające zapalenie osierdza	Kardiomiopatia restrykcyjna
Czynność rozkurczowa LV prawidłowa, E/A <2	Zaburzenia czynności rozkurczowej LV, E/A >2
DcT >150 ms	DcT <150 ms
Prędkość E' duża; >8 cm/s	Prędkość E' <8 cm/s
LVEDP = RVEDP	LVEDP o >5 mmHg większe niż RVEDP
RV – ciśnienie skurczowe <50 mmHg	RA – średnie ciśnienie <15 mmHg
RVEDP >1/3 ciśnienia skurczowego w PK	EMB – amyloidoza, sarkoidoza
EMB – niespecyficzne zmiany	MRI – osierdzie zwykle prawidłowe
MRI – osierdzie > 4 mm	RTG/TK – brak zwapnień osierdza
MRI – spłaszczenie IVS na wdechu	
RTG/TK – zwapnienie osierdza	

DcT – czas deceleracji w badaniu dopplerowskim; E/A – fala E/A w badaniu dopplerowskim; EMB – biopsja endomiokardialna; E' – fala E' w badaniu Dopplerem tkankowym; IVS – przegroda międzykomorowa; LV – lewa komora; LVEDP – ciśnienie późnorozkurczowe w lewej komorze serca; MRI – badanie serca metodą rezonansu magnetycznego; RA – prawy przedsionek; RTG – badanie radiologiczne klatki piersiowej; RV – prawa komora; RVEDP – ciśnienie późnorozkurczowe w prawej komorze serca; TK – badanie tomograficzne serca.

Piśmiennictwo:

- Naschitz JE, Slobodin G, Lewis RJ i wsp.: Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J*, 2000; 140: 11–120
- Spinner NB, Colliton RP, Crosnier C i wsp.: Jagged1 mutations in Alagille syndrome. *Human Mutation*, 2001; 17: 18–33
- Li L, Krantz ID, Deng Y i wsp.: Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet*, 1997; 16: 243–51
- Gliwicz D, Jankowska I, Pawłowska J: Alagille syndrome in Polish patients – clinical features. *Exp Clin Hep*, 2012; 8: 24
- Pierpont ME, Basson CT, Benson DW i wsp.: Genetic Basis for Congenital Heart Defects: Current Knowledge. A Scientific Statement From the American Heart Association. Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young. Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*, 2007; 115: 3015–38

6. Kamath BM, Bason L, Piccoli DA i wsp.: Consequences of JAG1 mutations. *J Med Genet*, 2003; 40: 891–95
7. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E i wsp.: Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology*, 1999; 29: 822–29
8. McElhinney DB, Krantz ID, Bason L i wsp.: Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome. *Circulation*, 2002; 106: 2567–74
9. Krantz ID, Smith R, Colliton RP i wsp.: Jagged1 mutations in patients ascertained with isolated congenital heart defects. *Am J Med Genet*, 1999; 84: 56–60
10. Silberbach M, Lashley D, Reller M i wsp.: Arteriohepatic dysplasia and cardiovascular malformations. *Am Heart J*, 1998; 127: 695–99
11. Cox GF: Diagnostic approaches to pediatric cardiomyopathy of metabolic genetic etiologies and their relation to therapy. *Progr Pediatr Cardiol*, 2007; 24: 15–25
12. Elliott P, Andersson B, Arbustini i wsp.: Classification of the Cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*, 2008; 29: 270–76
13. Kindel SJ, Miller EM, Gupta R i wsp.: Pediatric Cardiomyopathy: Importance of Genetic and Metabolic Evaluation. *J Cardiac Fail*, 2012; 18: 396–403
14. Alonso EM: Acute liver failure in children: the role of defects in fatty acid oxidation. *Hepatology*, 2005; 41: 696–99
15. Sykut-Cegielska J, Gradowska W i wsp.: Urgent metabolic service improves survival in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency detected by symptomatic identification and pilot newborn screening. *J Inher Metab Dis*, 2011; 34: 185–95
16. Guertl B, Noehammer C, Hoefler G: Metabolic cardiomyopathies. *Int J Exp Path*, 2000; 81: 349–72
17. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND i wsp.: Early treatment with alglucosidase alfa prolongs long term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res*, 2009; 66: 329–35
18. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r.
19. Chen Y-T: Glycogen storage disease. W: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS i wsp.: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th edn. McGraw-Hill, New York 2001: 1521–51
20. Moses SW, Parvari R: The variable presentations of glycogen storage disease type IV: a review of clinical, enzymatic and molecular studies. *Curr Mol Med*, 2002; 2: 177–88
21. Diaz F, Korasky H, Fellman V i wsp.: Mitochondrial disorders caused by mutations in respiratory chain assembly factors. *Semin Fetal Neonatal Med.*, 2011; 16: 197–204
22. Berardo A, Musumeci O, Toscano A: Cardiological manifestations of mitochondria respiratory chain disorders. *Acta Myologica*, 2011; 30: 9–15
23. Bates MGD, Bourke JP, Giordano C i wsp.: Cardiac involvement in mitochondrial DNA disease: clinical spectrum, diagnosis, and management. *Eur Heart J*, 2012; 33: 3023–33
24. Lee WS, Sokol RJ: Mitochondrial hepatopathies: advances in genetics and pathogenesis. *Hepatol*, 2007; 45: 1555–65
25. Schaller A, Hahn D, Jackson CB i wsp.: Molecular and biochemical characterization of a novel mutation in POLG associated with Alpers syndrome. *Neurology*, 2011; 11: 4
26. Schwefer M, Aschenbach R, Heidemann J i wsp.: Constrictive pericarditis, still a diagnostic challenge: comprehensive review of clinical management. *Eur J Cardio Thor Surg*, 2009; 36: 502–10
27. Goldstein JA: Cardiac Tamponade, Constrictive Pericarditis, and Restrictive Cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol*, 2004; 29: 503–67
28. Reinmuller R, Gurgan M, Erdmann E i wsp.: CT and MR evaluation of pericardial constriction: a new diagnostic and therapeutic concept. *J Thorac Imaging*, 1993; 8: 108–21
29. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP i wsp.: ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *JACC*, 2010; 55: 2614–62
30. Gackowski A, Miszański-Jamka T, Miszański-Jamka K i wsp.: Choroba osierdza we współczesnej diagnostyce obrazowej. Część 2. Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Klinicznego Forum Obrazowania Serca i naczyń. *Kardiologia*, 2013; 71: 92–98
31. Maisch B, Bethge C, Drude L i wsp.: Pericardioscopy and epicardial biopsy – new diagnostic tools in pericardial and perimyocardial disease. *Eur Heart J*, 1994; 15(Suppl.C): 68–73
32. Palka P, Lange A, Donnelly JE i wsp.: Differentiation between restrictive cardiomyopathy and constrictive pericarditis by early diastolic Doppler myocardial velocity gradient at the posterior wall. *Circulation*, 2000; 102: 655–62
33. Talreja DR, Nishimura RA, Oh JK i wsp.: Constrictive pericarditis in the modern era: novel criteria for diagnosis in the cardiac catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 315–19

Zespół Alagille'a – wspólny problem dla hepatologa i kardiologa

Alagille syndrome – a combined hepato-cardiological problem

Anna Turska-Kmieć¹, Alicja Mirecka-Rola¹, Dorota Gliwicz², Lidia Ziółkowska¹, Irena Jankowska², Grażyna Brzezińska-Rajszyś³, Maria Biernatowicz-Góźdz¹, Joanna Pawłowska², Wanda Kawalec¹

¹ Klinika Kardiologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

² Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

³ Pracownia Cewnikowania Serca i Angiokardiografii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

Summary: Alagille syndrome (AGS) is a multiorgan disease inherited in an autosomal dominant pattern with a diverse expression of symptoms. The presence of heart and pulmonary artery pathology is thought to be the main predictor of life span. Variable cardiac problems found in AGS range from benign murmurs to significant structural right- or left-sided defects.

Słowa kluczowe: zespół Alagille'a • wada prawego serca • wada lewego serca • zwężenia tętnic płucnych

Key words: Alagille syndrome • right heart defect • left heart defect • pulmonary arteries stenosis

Adres do korespondencji: Anna Turska-Kmieć, Klinika Kardiologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Al. Dzieci Polskich 20, 04-740 Warszawa, Polska, e-mail: turskakmiec@op.pl

Wstęp

Zespół Alagille'a (AGS) jest wielonarządową chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą ze zmienną ekspresją objawów. Charakteryzuje się nieprawidłowym rozwojem wątroby, serca, kręgosłupa, oczu, twarzoczaszki, rzadziej nerek oraz innych narządów. U podłoża choroby leży mutacja genu *Jagged1* (*JAG1*). Według niektórych publikacji ekspresja genu *JAG1* koreluje z występowaniem objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego w AGS, a według innych nie ma związku pomiędzy fenotypem sercowo-naczyniowym a typem i lokalizacją mutacji genu *JAG1* [1–3]. Nie stwierdzono natomiast korelacji między rodzajem mutacji a nasileniem choroby wątroby. Badania wskazują, że rozwijające się serce płodu jest bardziej wrażliwe na niedobór *JAG1* niż rozwijająca się wątroba [4]. AGS jest przykładem choroby, w której na różnych etapach konieczna jest bliska współpraca hepatologa i kardiologa. W artykule przedstawiono anomalie anatomiczne czynnościowe w zakresie układu krążenia oraz wątroby, sposoby diagnostyki oraz opis leczenia jakie zaleca kardiolog i hepatolog.

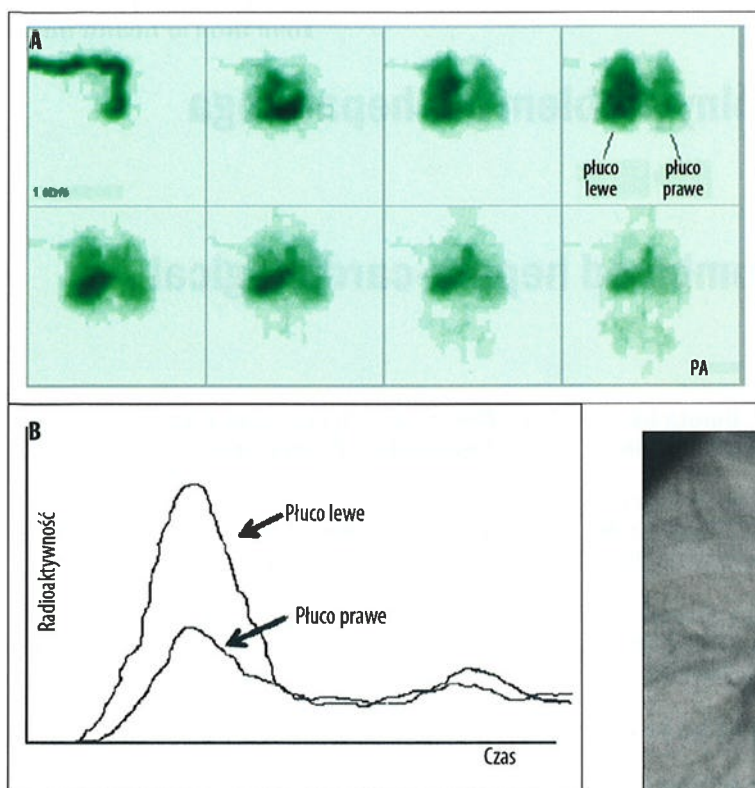
Zaburzenia w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z AGS

Najbardziej typowymi dla AGS nieprawidłowościami w układzie sercowo-naczyniowym są wady prawego serca (55%), wśród których zwężenia obwodowych gałęzi tętnic płucnych (pojedyncze lub mnogie) stanowią od 35% do 67%, a izolowane zwężenie zastawki płucnej – 8% [1]. Najczęściej

stwierdzaną złożoną wadą prawego serca w AGS jest zespół Fallota, opisywany u 7–16% pacjentów, sporadycznie (1%) opisywano też niemowlęta z atrezią płucną bez ubytku przegrody międzykomorowej lub wspólny pień tętniczy (1%) [1,5,6].

Zespołowi Alagille'a rzadziej towarzyszą wady lewego serca (7%), w tym zwężenie zastawki aortalnej (2%) lub dwupłatkowa zastawka aortalna (1%), tętniak zatoki Valsalvy (1%), nadzastawkowe zwężenie aorty (1%), koarkcja aorty (2%) często współistniejąca ze zwężeniem prawej tętnicy podobojczykowej, zwężenie aorty brzusznej (ang. – *middle-aortic-syndrome*), tętniak aorty, zespół hipoplazji lewego serca [1,7–11]. Z innych wad wrodzonych serca opisywanych w AGS (14%) należy wymienić ubytek przegrody międzykomorowej (5%) lub międzyprzedsionkowej (5%). Sporadycznie występuje niebalansowany ubytek przegrody przedsionkowo-komorowej (1%), przetrwały przewód tętniczy (1%), zespół Garlanda (odejście lewej tętnicy wieńcowej od tętnicy płucnej) (1%), anomalie żył systemowych (1%), prawostronny łuk aorty (1%), zwężenie żył płucnych (1%) [1,12].

Retrospektywna ocena reprezentatywnej grupy 268 chorych z AGS wykazała, że 9% badanych miało pozasercowe anomalie układu naczyniowego, w tym patologie naczyń wewnątrzczaszkowych (tętniaki tętnicy mózgu podstawnej i środkowej, anomalie tętnicy szyjnej wewnętrznej, tętniaki aorty), koarkcję aorty, chorobę moyamoya [13,14]. Opisał dziecko z AGS współistniejącym z zespołem preekscytacji typu WPW, zwężeniem obwodowym lewej tętnicy płucnej,



Rycina 1. Angiokardiografia radioizotopowa techniką pierwszego przejścia (znacznik technetowy ^{99m}Tc). Badanie pacjenta z zespołem Alagille'a. (A) Zwężenie prawej tętnicy płucnej. (B) Krzywa aktywności: przez prawe płuco przepływa 30% znacznika, przez lewe 70%.

prawostronnym łukiem aorty i nieistotnymi przeciekami lewo-prawymi na kilku poziomach [15].

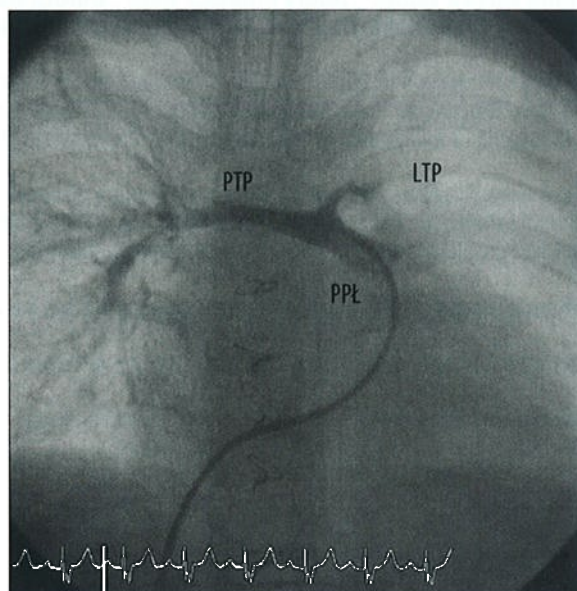
Diagnostyka kardiologiczna AGS

Najważniejszym nieinwazyjnym kardiologicznym diagnostycznym badaniem obrazowym jest badanie echokardiograficzne serca, ale dla oceny ukrwienia płucnego w AGS wykonuje się również badanie izotopowe płuc techniką pierwszego przejścia (Rycina 1) i/lub obrazowanie anatomii rozgałęzień pnia płucnego za pomocą tomografii komputerowej z zastosowaniem programu angio-TK.

W części przypadków konieczne jest wykonanie inwazyjnej diagnostyki kardiologicznej, cewnikowania serca i angiokardiografii [1,16]. Inwazyjne i nieinwazyjne badania obrazowe wskazują, że u chorych z AGS z izolowanym zwężeniem/hipoplazją gałęzi płucnych, w 84% przypadków zmiany są odcinkowe, a tylko w 16% rozlane, u 49% zwężenie jest nieduże, a w 51% od miernego do istotnego stopnia [1]. Seryjnie powtarzane badania echokardiograficzne wskazują na brak wyraźnej progresji izolowanych zwężeń tętnic płucnych [17,18]. Natomiast w złożonych wadach prawego serca zwężenia gałęzi tętnic płucnych są rozlane w 43% przypadków i u 77% chorych zwężenie jest miernie lub istotnie wyrażone. U większości chorych z AGS zmiany w obwodowych tętnicach płucnych są obustronne (w izolowanych zwężeniach u 80%, w wadach złożonych u 91% badanych) (Rycina 2.), a jednostronne zmiany występują głównie w obrębie lewej tętnicy płucnej (izolowane u 91%, w wadach złożonych u 100% badanych).

Leczenie kardiologiczne pacjentów z AGS

Leczenie kardiologiczne zależy od nasilenia wady serca i obejmuje zarówno leczenie kardiologiczne jak



Rycina 2. Angiokardiografia u 12-letniej dziewczynki z zespołem Alagille'a oraz zespołem Fallota z mnogimi zwężeniami obwodowych rozgałęzień tętnic płucnych. Szerokość pnia płucnego (PPŁ) = 7,5 mm, prawej tętnicy płucnej (PTP) = 4,9 mm, lewej tętnicy płucnej (LTP) = 2,6 mm, aorty piersiowej = 8 mm. Ciśnienia w pniu tętnicy płucnej = 108/8/45 mmHg, prawej tętnicy płucnej 81/8/37 mmHg.

i interwencyjne przeszskórne, transplantację serca i płuca [19,20]. U dzieci z AGS opisywano przeszskórne zamykanie ubytków przegrody międzyprzedsionkowej, przetrwałego przewodu tętniczego lub kolateralii aortalno płucnych, walwuloplastykę balonową zastawki płucnej, angioplastykę balonową tętnic płucnych lub koarktacji aorty, niekiedy połączoną z implantacją stentu [16,21,22]. Przeszkórna plastyka balonowa zwężenia tętnic płucnych w AGS w części przypadków może być nieskuteczna [23]. Opisywano rekoarktację aorty po leczeniu kardiologicznym techniką koniec-do-końca u 2-letniego dziecka, u którego wobec nieskuteczności balonoplastyki przeszskórnej ponownie zastosowano leczenie chirurgiczne [24]. Lyskaviris w 2003 r. w grupie 174 pacjentów z AGS bez objawów jawnej niewydolności wątroby, w 22% przypadków wykazał występowanie spontanicznego krwawienia lub krwawienia z różnych narządów po inwazyjnych diagnostyczno-terapeutycznych procedurach, co może sugerować, że chorzy z tym zespołem mają zwiększone ryzyko zaburzeń hemostazy [25].

Problemy hepatologiczne pacjenta z AGS

Najczęstszym objawem AGS jest cholestaza [26–28]. Badaniem przedmiotowym stwierdzić można niskorosłość, żółcenie powłok skóry, powiększenie wątroby, ślady po zardrapaniach (związane z silnym świądem skóry) oraz kępki żółtawe (raczej u starszych pacjentów), będące wyrazem typowych dla choroby zaburzeń gospodarki lipidowej [26–28].

Diagnostyka hepatologiczna

U większości dzieci z AGS stwierdza się podwyższone stężenie bilirubiny całkowitej z przewagą bezpośredniej, fosfatazy zasadowej, podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej (ALAT) i asparaginowej (AspAT) i gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP), podwyższone stężenie kwasów żółciowych, podwyższone (niejednokrotnie znacznie) stężenie cholesterolu. Czasem, w przypadku przebiegu beżółtaczkowego (stężenie bilirubiny w normie) stwierdzić można jedynie podwyższoną aktywność GGTP [26,27].

U dzieci z AGS i cholestazą w późniejszym okresie choroby obserwuje się niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (obniżone stężenia witamin A, E, 25OH-D3 oraz b-karotenu) oraz zaburzenia koagulogramu (podwyższona wartość wskaźnika INR, wydłużony czas protrombinowy), ustępujące zwykle szybko po podaniu pozajelitowym witaminy K oraz hipalbuminemii [26,27].

Badanie histopatologiczne biopsji wątroby u większości pacjentów wykazuje skąpość dróg żółciowych (stosunek liczby międzyzrakowych dróg żółciowych do liczby przestrzeni wrotnych <0,5) (im młodszy wiek pacjenta, tym mniejsza szansa na znalezienie typowego obrazu histopatologicznego) [28].

Leczenie hepatologiczne pacjentów z AGS

U większości dzieci z AGS stosuje się leczenie kwasem ursodezoksycholowym (10–20 mg/kg/dobę) a w razie nasilonego świądu – rifampicyną (10 mg/kg m.c./dobę). Dodatkowo ważne jest podawanie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, zwłaszcza A, D, E i K [26–28]. W ostatnich latach pojawiają się doniesienia o skutecznym zastosowaniu u pacjentów z uporczywym świądem, ale bez marskości wątroby, zabiegu częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci (ang. – *partial external biliary diversion* – PEBD) [29,30]. W części przypadków nieuniknione okazuje się przeszczepienie wątroby [22,31].

Rokowanie

Z uwagi na niezwykle zmienną ekspresję objawów u pacjentów z AGS, rokowanie jest bardzo trudne do ustalenia. O przebiegu klinicznym choroby i rokowaniu decyduje obecność i nasilenie choroby wątroby i układu sercowo-naczyniowego. Obecność wady serca w istotny sposób wpływa na długość życia i rokowanie, ponieważ w literaturze jako główną przyczynę zgonu pacjentów z AGS wymienia się powikłania sercowo-naczyniowe, a szczególnie zmiany naczyniowe [6,13,32]. Zgony z przyczyn kardiologicznych opisywano najczęściej w wieku pomiędzy 6 a 16 rokiem życia [33].

Współczesne badania wskazują na dobre wyniki transplantacji wątroby u dzieci z AGS, choć podkreślają konieczność dokładnej oceny nerek i układu sercowo-naczyniowego, oraz leczenia zabiegowego ciężkich wad naczyniowych przed kwalifikacją. Wpływ wieloletniego podawania leków immunosupresyjnych na pozawątrobowe aspekty choroby nie jest do końca jeszcze poznany [34,35].

Piśmiennictwo:

- McElhinney DB, Krantz ID, Bason L i wsp.: Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome. *Circulation*, 2002; 106: 2567–74
- Loomes KM, Underkoffler LA, Morabito J i wsp.: The expression of Jagged1 in the developing mammalian heart correlates with cardiovascular disease in Alagille syndrome. *Hum Mol Genet*, 1999; 8: 2443–49
- Jones EA, Clement-Jones M, Wilson DI: JAGGED1 expression in human embryos: correlation with the Alagille syndrome phenotype. *J Med Genet*, 2000; 37: 658–62
- Lu F, Morrissette JJD, Spinner NB: Conditional JAG1 Mutation Shows the Developing Heart Is More Sensitive Than Developing Liver to JAG1 Dosage. *Am J Hum Genet*, 2003; 72: 1065–70
- Eldadah ZA, Hamosh A, Biery NJ i wsp.: Familial tetralogy of Fallot caused by mutation in the Jagged1 gene. *Hum Mol Genet*, 2001; 10: 163–69
- Blue GM, Mah JM, Cole AD i wsp.: The negative impact of Alagille syndrome on survival of infants with pulmonary atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007; 133: 1094–96
- Raas-Rothschild A, Shteyer E, Lerer I i wsp.: Jagged1 gene mutation for abdominal coarctation of the aorta in Alagille syndrome. *Am J Med Genet*, 2002; 112: 75–78
- Shefler AG, Chan MKH, Ostman-Smith I: Middle Aortic Syndrome in a Boy with Arteriohepatic Dysplasia (Alagille Syndrome). *Pediatr Cardiol*, 1997; 18: 232–34
- Quek SC, Tan L, Quek ST i wsp.: Abdominal coarctation and Alagille syndrome. *Pediatrics*, 2000; 106: e9
- Molinero-Herguedas E, Tomás Labrador-Fuster T, Ríos-Lázaro M, Carmaníu-Tobal J: Aortic Aneurysm in Alagille Syndrome. Letter to the editor. *Rev Esp Cardiol*, 2008; 61: 659
- Robert MLP, Lopez T, Crolla J i wsp.: Alagille syndrome with deletion 20p12.2–p12.3 and hypoplastic left heart. *Clin Dysmorphol*, 2007; 16: 241–46
- Bolt I, Spalinger J, Pfammatter J-P: Cardiac features in the presymptomatic period in a neonate with anomalous left coronary artery arising from the pulmonary trunk. *Cardiol Young*, 2003; 13: 579–81
- Kamath BM, Spinner NB, Emerick KM i wsp.: Vascular anomalies in Alagille syndrome: a significant cause of morbidity and mortality. *Circulation*, 2004; 109: 1354–58
- Woolfenden AR, Albers GW, Steinberg GK i wsp.: Moyamoya syndrome in children with Alagille syndrome: additional evidence of a vasculopathy. *Pediatrics*, 1999; 103: 505–8
- Le Gloan L, Pichon O, Isidor B i wsp.: A 8.26 Mb deletion in 6q16 and a 4.95 Mb deletion in 20p12 including JAG1 and BMP2 in a patient with Alagille syndrome and Wolffe-Parkinson-White syndrome. *Eur J Med Genet*, 2008; 51: 651–57
- Turska-Kmieć A, Mirecka-Rola A, Biernatowicz M i wsp.: Cardiovascular abnormalities in children with Alagille syndrome. *Cardiol Young* 2010; 20 Supl.2: S68. 44th Annual Meeting of the AEPC with joint sessions with the JSPCCS Innsbruck, Austria 2010
- Watson GH, Miller V: Ateriohepatic dysplasia. Familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease. *Arch Dis Child*, 1973; 48: 459–66

18. Concejero A, Chen C-L, Chi-Di Liang i wsp.: Ling Donor Liver Transplantation in Children With Congenital Heart Disease. *Transplantation*, 2007; 84: 484–89
19. Harris M, Cao Q-L, Waight D, Hijazi ZM: Successful Combined Orthotopic Liver transplant and Transcatheter Management of Atrial Septal Defect, Patent Ductus Arteriosus, and Peripheral Pulmonic Stenosis in a small infant with Alagille syndrome. *Pediatr Cardiol*, 2002; 23: 650–54
20. Brzezińska-Rajszys G, Książyk J: Techniki przezskórne stosowane w leczeniu wad układu sercowo-naczyniowego u dzieci. *Kardiologia Polska*, 2005; 63(Supl.3): S571–88
21. Saidi AS, Kovalchin JP, Fisher DJ i wsp.: Balloon Pulmonary Valvuloplasty and Stent implantation for Peripheral Pulmonary Artery Stenosis in Alagille Syndrome. *Tex Heart Inst J*, 1998; 25: 79–82
22. Kasahara M, Kiuchi T, Inomata Y i wsp.: Living related liver transplantation for Alagille syndrome. *Transplantation*, 2003; 75: 2147–50
23. Png K, Veyckemans F, De Kock M i wsp.: Hemodynamic Changes in Patients with Alagille's Syndrome During Orthotopic Liver Transplantation. *Anesth Analg*, 1999; 89: 1137–42
24. Agarwal V, Ramnarine I, Corno AF, Pozzi M: Recurrent coarctation in a patient with Alagille syndrome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2005; 4: 514–16
25. Lykavieris P, Crosnier C, Trichet C i wsp.: Bleeding tendency in children with Alagille syndrome. *Pediatrics*, 2003; 111: 167–70
26. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E i wsp.: Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology*, 1999; 29: 822–29
27. Gliwicz D, Jankowska I, Pawłowska J: Zespół Alagille'a. *Med Sci Rev Hepatologia*, 2010; 10, 105–8
28. Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Heyman MB i wsp.: Variable morbidity in Alagille syndrome: a review of 43 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1999; 29: 431–37
29. Emerick KM, Whittington PF: Partial external biliary diversion for intractable pruritus and xanthomas in Alagille syndrome. *Hepatology*, 2002; 35: 1501–6
30. Mattei P, von Allmen D, Piccoli D, Rand E: Relief of intractable pruritus in Alagille syndrome by partial external biliary diversion. *J Pediatr Surg*, 2006; 41: 104–7
31. Englert C, Grabhorn E, Burdelski M, Ganschow R: Liver transplantation in children with Alagille syndrome: indications and outcome. *Pediatr Transplant*, 2006; 10: 154–58
32. Berard E, Triolo V: Intracranial hemorrhages in Alagille syndrome. *J Pediatr*, 2000; 136: 708–10
33. Mueller RF, Pagon RA, Haas JE, Stephan MJ: Arteriohepatic dysplasia: potentially lethal disorder of intrahepatic cholestasis and/or congenital heart disease. *Am J Hum Genet*, 1981; 33: abstr 87A
34. Englert C, Grabhorn E, Burdelski M, Ganschow R: Liver transplantation in children with Alagille syndrome: indications and outcome. *Pediatr Transplant*, 2006; 10: 154–58
35. Kamath BM, Schwarz KB, Hadzić N: Alagille syndrome and liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010; 50: 11–15

Powikłania płucne chorób wątroby. Część I: Zespół wątrobowo-płuczny (ZWP)

Pulmonary complications of liver disease. Part I: Hepatopulmonary syndrome (HPS)

Mikołaj Teisseyre

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Warszawa, Polska

Summary: Liver disease and portal hypertension can be associated with pulmonary complications; hepatopulmonary syndrome (HPS) and portopulmonary hypertension (PPH). HPS develops due to pulmonary vasodilatation and intrapulmonary arteriovenous shunts. Pathogenesis, symptoms, diagnostic methods and principles of treatment including liver transplantation are presented.

Słowa kluczowe: marskość wątroby • nadciśnienie wrotne • zespół wątrobowo-płuczny • transplantacja wątroby

Key words: liver cirrhosis • portal hypertension • hepatopulmonary syndrome • liver transplantation

Adres do korespondencji: Mikołaj Teisseyre, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Al. Dzieci Polskich 20, 04-736 Warszawa, Polska, e-mail: m.teisseyre@gmail.com

Wstęp

Zespół wątrobowo-płuczny (ZWP) stanowi ciężkie powikłanie przewlekłych chorób wątroby, najczęściej w stadium marskości, związane ze zwiększoną śmiertelnością (mediana przeżycia oceniana jest na ok. 11 miesięcy). Opisywano kazuistyczne przypadki rozwoju ZWP w ostrych schorzeniach wątroby, a także u chorych z nadciśnieniem wrotnym bez marskości wątroby. Współistnienie marskości wątroby z niedotlenieniem opisał po raz pierwszy Fluckinger w 1984 roku [1]. Termin ZWP wprowadzili Kennedy i Knudson w 1977 roku [2]. Hoffbauer i Rydell opisali w 1956 roku tętniczo-żylne anastomozy w płucach (*intrapulmonary shunts*) [3]. Berthelot i wsp., na podstawie badań autopsyjnych, podkreślali znaczenie poszerzenia łożyska płucnego u chorych z marskością wątroby w rozwoju ZWP [4].

Krowka wprowadził podział ZWP na dwa typy [5]:

- typ I – spowodowany jest poszerzeniem płucnego łożyska naczyniowego przede wszystkim w odcinku przedwłośniczkowym,
- typ II – charakteryzuje się obecnością tętniczo-żylnych anastomoz wewnątrzpłucnych.

Oba powyższe zaburzenia mogą współistnieć u chorych z ZWP.

Etjopatogeneza

Rozszerzenia naczyń krwionośnych u pacjentów z marskością wątroby obejmują zarówno krążenie płucne jak i systemowe.

U chorych obserwuje się na skórze „pajęczki” (*spider naevi*), rumień na dłoniach i stopach, poszerzone naczynia krwionośne na twarzy. Rozszerzenie obwodowego łożyska naczyniowego prowadzi do rozwoju krążenia hiperdynamicznego ze zwiększeniem pojemności minutowej i zwiększeniem objętości krwi krążącej [6]. Zaburzenia hemodynamiczne uwarunkowane są prawdopodobnie zaburzonym metabolizmem wątrobowym ze wzrostem stężenia substancji wazodilacyjnych. Należą do nich: glukagon, estrogeny, adenozyina, prostanoidy, VIP (*vasoactive intestinal peptide*), substancja P, adrenomedulina, peptyd związany z genem kalcytoniny, przedsionkowy czynnik natriuretyczny, czynnik aktywujący płytki i tlenek azotu [7–11]. Zaburzenie równowagi między czynnikami naczynioskurczowymi i rozkurczowymi spowodowane może być nie tylko chorobą wątroby, ale też patologią naczyniową upośledzającą przepływ krwi wrotnej przez wątrobę. Opisywano kazuistyczne przypadki rozwoju ZWP u dzieci z malformacją Abernethy’ego (anomalia trzewnego układu żylnego z obecnością wrodzonych wrotno-systemowych shuntów omijających wątrobę) [12,13]. Szczególną rolę w rozwoju ZWP odgrywa prawdopodobnie tlenek azotu określany terminem EDRF (*endothelium-derived relaxing factor*) [14,15]. Wzrost stężenia tlenu azotu spowodowany jest aktywacją zarówno indukowanej syntazy NO (iNOS – *inducible NO synthase*) jak i śródbłonkowej (konstytutywnej) syntazy NO (eNOS – *endothelial NO synthase*) [14]. Obserwowana w marskości wątroby translokacja bakteryjna prowadzi do endotoksemii ze wzrostem stężenia liposacharydu bakteryjnego (LPS) i innych endotoksyn. Endotoksyny bakteryjne bezpośrednio i poprzez cytokiny zapalne, zwłaszcza czynnik martwicy nowotworów (TNF- α – *tumor necrosis factor*), aktywują

Tabela 1. Kryteria rozpoznania i stopnia zaawansowania HPS.

Stopień zaawansowania	PaO ₂ mmHg	PAO ₂ – PaO ₂ mmHg
Łagodny	>80	>15
Umiarkowany	60–80	>15
Ciężki	50–60	>15
Bardzo ciężki	<50 (<300 podczas oddychania 100% tlenem)	>15

PaO₂ – ciśnienie parcjalne tlenu; PAO₂ – PaO₂ – pęcherzykowo-tętniczy gradient tlenu.

syntazy tlenu azotu (iNOS i eNOS) [15,16]. W badaniach wykazano, że podawanie inhibitora TNF- α – pentoksyfili, zapobiegało rozwojowi krążenia hiperdynamicznego u szczurów z doświadczalnie wywołaną marskością wątroby. Dekontaminacja przewodu pokarmowego poprzez podawanie norfloksacyliny prowadziła do zmniejszenia objawów krążenia hiperkinetycznego u chorych z alkoholową marskością wątroby [17]. Podawanie norfloksacyliny szczurom z marskością wątroby zmniejszało częstość występowanie translokacji bakteryjnej, obniżało aktywności NOS w płucach i prowadziło do złagodzenia objawów ZWP [18]. Tlenek azotu stymuluje ekspresję hemowej oksygenazy-1 (OH-1) prowadząc do wzrostu uwalniania tlenu węgla z karboksyhemoglobiny. Tlenek węgla wykazuje również działanie wazodilatacyjne w krążeniu płucnym [19]. W stymulacji eNOS uczestniczy też endotelina-1 (ET-1), której stężenie jest podwyższone u chorych z marskością wątroby. Wykryto dwa receptory dla endoteliny-1: ET-A i ET-B. Receptor A pośredniczy w reakcji naczynioskurczowej, a receptor B w reakcji naczyniorozkurczowej. W nadciśnieniu wrotnym stwierdzono wzrost ekspresji receptorów ET-B (*endothelial endothelin B receptors*) w płucnym łożysku naczyniowym [20,21]. Luo, w badaniach doświadczalnych, ocenił rolę ET-1 i TNF- α w rozwoju HPS u szczurów. Badania przeprowadzono w 3 grupach:

1. u szczurów z nadciśnieniem wrotnym przedwątrobowym wywołanym częściowym podwiązaniem żyły wrotnej,
2. u szczurów marskością żółciową spowodowaną podwiązaniem przewodu żółciowego wspólnego
3. u szczurów marskością toksyczną wywołaną podawaniem tioacetamidu.

ZWP obserwowano tylko w grupie 2 u szczurów z marskością żółciową. W osoczu tych zwierząt obserwowano wzrost stężenia ET-1 i TNF- α . U szczurów z nadciśnieniem wrotnym przedwątrobowym nie obserwowano wzrostu zarówno ET-1 jak i TNF- α , a u szczurów z marskością toksyczną tylko wzrost TNF- α . Podanie szczurom z nadciśnieniem wrotnym egzogennej ET-1 powodowało wzrost stężenia ET-1 i rozwój ZWP. Praca ta wskazuje na to, że dwa czynniki odgrywają podstawową rolę w rozwoju ZWP: uszkodzenie komórki wątrobowej i nadciśnienie wrotne [22]. W sprzeczności z powyższymi wnioskami pozostają doniesienia kliniczne o rozwoju ZWP u chorych z nadciśnieniem wrotnym bez marskości wątroby. Potencjalnym czynnikiem wpływającym na rozszerzenie naczyń krwionośnych jest nieprawidłowa odpowiedź na angiotensynę II.

Objawy kliniczne

Duszność, początkowo wysiłkowa, następnie spoczynkowa należy do podstawowych objawów klinicznych [23]. W badaniu przedmiotowym stwierdza się sinicę, palce pałeczkowate.

Nasilenie duszności się w pozycji pionowej określamy terminem platypnea, spowodowane jest wzrostem przepływu krwi przez niedostatecznie wentylowane pęcherzyki płucne zlokalizowane u podstawy płuc. Stwierdzone w badaniu gazometrycznym obniżenie ciśnienia parcjalnego tlenu (PaO₂), podczas pionizacji nazywamy ortodeoksją. Znaczenie patologiczne ma spadek PaO₂ $\geq 5\%$ lub ≥ 4 mmHg [24]. Pierwszym objawem ZWP może być nadkrwistość, rozwijająca się podobnie jak w sinicznych wadach serca, jako reakcja wyrównawcza organizmu na niedotlenienie. Nasilenie ZWP nie zależy od stopnia zaawansowania niewydolności wątroby, ani od czasu trwania choroby. Istotną rolę odgrywa nadciśnienie wrotne, na co wskazują przypadki występowania ZWP u chorych z nadciśnieniem wrotnym przedwątrobowym, a także poprawa utlenowania po leczeniu metodą TIPS (przezskrajne wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-czce – *transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt*) [25–27]. Rozwój ZWP znacznie pogarsza rokowanie u chorych z marskością wątroby i stanowi wskazanie do przeszczepienia wątroby nawet jeżeli inne parametry czynności wątroby nie są istotnie zaburzone. Nie wykazano korelacji między nasileniem ZWP a „ciężkością” choroby wątroby ocenianej w skali Childa-Turcotte’a-Pugha lub w skali MELD (model of end-stage liver disease). Porównano 2 grupy pacjentów z marskością wątroby (z ZWP i bez ZWP), którzy z powodu wieku lub innych uwarunkowań nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby. Mediana czasu przeżycia była znamienne krótsza, a odsetek 5-letniego przeżycia niższy u chorych z ZWP (mediana czasu przeżycia 24 vs 87 miesięcy, 5-letnie przeżycie 23% vs 63%). U chorych z ZWP wśród przyczyn zgonów przeważały powikłania choroby wątroby, natomiast rzadko przyczyną zgonu była niewydolność oddechu [28].

Rozpoznawanie ZWP

Wysycenie krwi tlenem

W Tabeli 1 przedstawiono kryteria rozpoznania i stopnia zaawansowania ZWP [23]. Badanie pulsoksymetrem wykazuje spadek saturacji. W badaniu gazometrycznym stwierdza się obniżenie ciśnienia parcjalnego tlenu (PaO₂). Oddychanie 100% tlenem pozwala na rozróżnienie I i II typu ZWP. W warunkach fizjologicznych średnica kapilar płucnych wynosi 8–15 μ m zapewniając prawidłowe utlenowanie krwinek czerwonych o średnicy 8 μ m. W ZWP średnica kapilar może wzrosnąć nawet do 500 μ m, co powoduje że dyfundujący tlen nie dociera do krwinek przepływających w środku poszerzonego naczynia krwionośnego. Oddychanie 100% tlenem poprawia utlenowanie krwi tętniczej tylko w I typie ZWP. U chorych mogą jednak współistnieć obie przyczyny ZWP co utrudnia interpretację kliniczną badania. Krowka i Cortese wyróżniają 2 grupy chorych z I typem ZWP:

1. reagujących wzrostem PaO_2 powyżej 300 mmHg po 20 minutowym oddychaniem 100% tlenem,
2. chorych reagujących wzrostem do 150 mmHg [29].

Badanie gazometryczne przeprowadzone po 20 minutach oddychania 100% tlenem pozwala na ocenę frakcji przecieku tętniczo-żylnej w płucach [7,30] zgodnie z następującym wzorem:

$$Q_s/Q_t = (\text{PAO}_2 - \text{PaO}_2) \times 0,003 / [(\text{PAO}_2 - \text{PaO}_2) \times 0,003 + (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2)]$$

Q_s/Q_t – frakcja przecieku,

PAO_2 – ciśnienie parcjale tlenu w pęcherzykach płucnych,

PaO_2 – ciśnienie parcjale tlenu,

CaO_2 – zawartość tlenu w krwi tętniczej,

CvO_2 – zawartość tlenu w mieszanej krwi żyłnej.

Ciśnienie parcjale w pęcherzykach płucnych obliczamy na podstawie równania: $\text{PAO}_2 = 713 - \text{PaCO}_2$ (podczas oddychania 100% tlenem). Wartość 713 mm wynika z różnicy między średnim ciśnieniem atmosferycznym wynoszącym 760 mmHg, a ciśnieniem nasyconej pary wodnej w temperaturze 37° wynoszącym 47 mmHg. Różnice w zawartości tlenu w krwi tętniczej i żyłnej ($\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2$) zmierzyć można poprzez kaniulację tętnicy płucnej. Wartość $\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2$ wynosi w warunkach fizjologicznych 5 ml/dl. W marskości wątroby, z powodu rozwoju krążenia hiperkinetycznego (CvO_2 zależy od rzutu serca) wartość $\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2$ ulega zmniejszeniu. Wg wielu autorów dla chorych z marskością wątroby należy przyjąć dla $\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2$ wartość 4 ml/dl [7,30].

Echografia serca

Dożylnie podajemy wstrząśniętą sól fizjologiczną zawierającą pęcherzyki powietrza lub zieleni indocyjaninową. Średnica pęcherzyków powietrza i cząsteczek barwnika przekracza średnicę kapilar płucnych, dlatego w warunkach fizjologicznych zatrzymywane są w płucach. Ich pojawienie się w lewym przedsionku wskazuje na obecność przecieku prawo-lewego. U chorych z ZWP kontrast pojawia się po 4–6 skurczach serca, a w przypadku przecieku na poziomie serca (w wadach serca) już po 2 ewolucjach [31,32].

Scyntygrafia

Zasada badania jest analogiczna do echografii. Podane dożylnie mikrosfery albuminy ludzkiej znakowane technetem (^{99m}Tc) w warunkach fizjologicznych zostają zatrzymane w mikrokrośnięciu płucnym, ponieważ ich średnica jest większa od średnicy kapilar płucnych. U chorych z HPS obserwuje się pojawienie radioaktywności poza płucami. W celu ilościowej oceny przecieku tętniczo-żylnego ocenia się radioaktywność mózgu wg wzoru Grimona [33]:

$$\text{SI} = 100 \times \text{B/L}$$

SI – shunt index,

B – radioaktywność mózgu,

L – radioaktywność płuc.

Scyntygrafia uważana jest za badanie mniej czułe i swoiste w rozpoznawaniu ZWP. Dodatni wynik scyntyigrafii występuje od 20 do 96% pacjentów z pozytywnym badaniem

echograficznym [32,34,35], a do 20% chorych z marskością wątroby bez hipoksemii miało pozytywny wynik scyntyigrafii [36,37]. W marskości wątroby obserwuje się ponadto zwężenie naczyń mózgowych co może powodować niedoszacowanie frakcji przecieku prawo-lewego (w badaniu ocenia się radioaktywność mózgu). W warunkach fizjologicznych ukrwienie mózgu stanowi około 13% rzutu serca, frakcja ta u chorych z marskością może ulec obniżeniu. Interpretację scyntyigrafii utrudnia też wyznaczenie punktu odcięcia. Dla dorosłych przyjmuje się patologiczną wartość $\text{SI} > 6\%$, ale mało jest prac oceniających SI u zdrowych ludzi. U zdrowych dzieci wartość SI jest znacznie niższa. Wg badań Grimona u zdrowych dzieci średnia wartość SI wynosi 0,43%, w subklinicznych postaciach ZWP między 1 a 2%, a wartości $> 2\%$ potwierdzają rozpoznanie ZWP [33].

Angiografia

Badanie to powinno być wykonywane tylko u chorych z nasiloną hipokseją ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg) z podejrzeniem obecności tętniczo-żylnych przetok możliwych do embolizacji. Angiografia powinna być poprzedzona wykonaniem tomografii komputerowej klatki piersiowej [23].

MIGET

W metodzie MIGET (Multiple Inert Gas Elimination) stosuje się mieszaninę 6 gazów obojętnych, które nie reagują ze składnikami krwi ulegając jedynie w różnym stopniu rozpuszczeniu we krwi. Badanie to pozwala na ocenę zaburzeń stosunku wentylacji do perfuzji w płucach. Ilościowa ocena przecieku omijającego pęcherzyki płucne możliwa jest dzięki oznaczeniu ciśnienia parcjalego mieszaniny gazów we krwi tętniczej, żyłnej i powietrzu wydechowym oraz oznaczeniu rzutu sercowego metodą echograficzną [38,39].

Leczenie ZWP

Spontaniczne ustępowanie hipoksemii u chorych z marskością wątroby wydaje się być wątpliwe, chociaż opisywane w literaturze [40]. Pozorna poprawa może wystąpić u chorych z rozwojem nadciśnienia wrotno-płucnego powodującego skurcz płucnego łóżyska naczyniowego. Powikłanie to jednak pogarsza rokowanie u tych chorych [41]. Próby farmakologicznego leczenia ZWP opierały się na odwracaniu patogenyzy hipoksemii. Oktreotyd będący analogiem somatostatyny hamuje syntezę peptydów wazodilacyjnych. Zachęcające wyniki przedstawił Salem; u 2 pacjentów podawanie oktreotydu zmniejszyło przepływ przez wewnątrzplucne anastomozy i poprawiło utlenowanie krwi tętniczej [42]. Inne prace nie potwierdziły jednak skuteczności oktreotydu [43]. Nie udowodniono też skuteczności leczenia indometacyną, która hamuje syntezę prostaglandyn o działaniu rozszerzającym naczynia krwionośne [44]. Obserwowano poprawę utlenowania krwi u chorych leczonych almitryną [45]. Zmniejszenie syntezы tlenu azotu, czynnika w dużym stopniu odpowiedzialnego za rozszerzenie naczyń krwionośnych, znajduje teoretyczne uzasadnienie w leczeniu ZWP. Nie uzyskano jednak klinicznych dowodów skuteczności leczenia. Do zmniejszenia produkcji tlenu azotu prowadzi antybiotykoterapia poprzez zwalczanie endotoksemii. Hamujący wpływ na syntezę tlenu azotu wywiera też inhibitor jego syntezы – L-NAME [N(G)-nitro-L-arginine metyl ester], a także inhibitor $\text{TNF-}\alpha$ – pentoksifylina [46,47]. Ustąpienie

hipoksemii obserwowano u nastoletniego chłopca z autoimmunologicznym zespołem limfoproliferacyjnym powikłanym rozwojem ZWP po rozpoczęciu leczenia mykofenolanem mofetilu (MMF). Prawdopodobne działanie MMF polegała na zahamowaniu angiogenezy i produkcji tlenu azotu [48]. Poprawę utlenowania krwi obserwowano też u chorych spożywających czosnek [49]. Odbarczenie układu wrotnego leczenia metodą TIPS może nasilić cechy hiperkinetycznego krążenia i nasilić rozszerzenie płucnego łóżyska naczyniowego [50]. U chorych z ZWP w przebiegu zespołu Budda-Chiariego skuteczna może być plastyka żyły głównej dolnej [51]. W wybranych przypadkach możliwa jest embolizacja uwidocznionych w angiografii przetok tętniczko-żylnych [52,53].

Zachowawcze leczenie ZWP nie przynosi zadowalających efektów i należy je traktować jedynie jako leczenie „pomostowe” przed przeszczepieniem wątroby. Rozwój ZWP stanowi pilne wskazanie do przeszczepienia wątroby. Pomocna w kwalifikacji do przeszczepienia wątroby i określenia stopnia pilności zabiegu skala MELD nie uwzględnia zaburzeń utlenowania krwi. Chorzy z ZWP i hipokseміą ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg) powinni być operowani w pierwszej kolejności [54]. W okresie oczekiwania na transplantację konieczna może być tlenoterapia. W Klinice Mayo w latach 1985–2002 obserwowano 61 chorych z ZWP. Przeszczepienie wątroby wykonano u 24 chorych. Przeżycie 5-letnie, chorych po przeszczepieniu wątroby wynosiło 76%, a chorych nie leczonych transplantacyjnie 23% [28]. Według autorów z kliniki Sao Jose z Sao Paulo przeżycie chorych po transplantacji wątroby nie różniło się między pacjentami z ZWP i bez ZWP [55]. Najsilniejszymi czynnikami ryzyka zgonu po przeszczepieniu

wątroby u chorych z ZWPS są: wartość $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg i shunt index w badaniu scyntygraficznym $> 20\%$ [56]. Poprawę utlenowania krwi po przeszczepieniu wątroby udokumentowano w wielu pracach [57–59]. Wg autorów z Uniwersytetu w Houston ustąpienie objawów ZWP lub znaczącą poprawę uzyskano u ponad 85% chorych po przeszczepieniu wątroby [60]. Ustąpienie objawów ZWP nie następuje bezpośrednio po operacji. Czas od transplantacji wątroby do uzyskania znaczącej poprawy w utlenowaniu krwi wynosi od kilku tygodni do kilku miesięcy, a nawet kilku lat [61,62]. Po transplantacji wątroby może nastąpić przejściowe nasilenie niedotlenienia. Poprawę u tych chorych przyniosło leczenie tlenkiem azotu w inhalacji [63,64]. Czas ustępowania niedotlenienia po przeszczepieniu wątroby zależy od patogenezy W typie I spowodowanym zaburzeniem wentylacji do perfuzji w wyniku poszerzenia płucnego łóżyska naczyniowego poprawy spodziewamy się szybciej (do kilku tygodni), a u chorych z typem II ZWP (obecne anastomozy wewnątrzplucne) ustąpienie niedotlenienia trwa dłużej [65,66]. W bezpośrednim okresie pooperacyjnym poprawę utlenowania można uzyskać w pozycji Trendelenburga i przy częstym kładzeniu na boku poprawiającym ukrwienie płuc [67]. Alternatywne do klasycznej transplantacji wątroby metody leczenia zastosowano u chorych z malformacją Abernethy'ego. U 9 letniej dziewczynki wykonano przeszczepienie dodatkowego fragmentu wątroby z zachowanym prawidłowym przepływem wrotnym. Operacja doprowadziła do ustąpienia hipoksemii towarzyszącej tej malformacji naczyniowej [68]. Opisowo też ustąpienie objawów ZWP w przebiegu malformacji Abernethy'ego po chirurgicznym podwiązaniu patologicznej anastomozy wrotno-systemowej [69].

Piśmiennictwo:

1. Fluckinger M: Vorkommen von trommelsch gerformigen fingerend phalangen ohne chronische veränderungen an der lungen oder am herzen. *Wien Med Wochenschr*, 1884; 34: 1457–58
2. Kennedy TC, Knudson FW: Exercisae aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest*, 1977; 72: 363–80
3. Rydell R, Hoffbauer FW: Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. *Am J Med*, 1956; 21: 450–60
4. Berthelot P, Walker JG, Sherlock S i wsp.: Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver-lung spider naevi. *N Engl J Med*, 1966; 274: 291–98
5. Krowka MJ: Hepatopulmonary syndrome: what are we learning from interventional radiology, liver transplantation, and other disorders? *Gastroenterology*, 1995; 109: 1009–143
6. Hartleb M: Zmiany hemodynamiczne krążenia układowego w marskości wątroby. *Post Nauk Med*, 1995; 8: 262–67
7. Aboussouan LS, Stoller KJ: The hepatopulmonary syndrome. *Bailliere's Clin Gastroenterol*, 2000; 14: 1033–48
8. Henriksen JH, Stuenkel P, Fahrenkrug P i wsp.: Vasoactive intestinal peptide (VIP) in cirrhosis: arteriovenous extraction in different vascular beds. *Scand J Gastroenterol*, 1980; 15: 787–92
9. Moller S, Henriksen JH: Circulatory abnormalities in cirrhosis with focus on neurohumoral aspects. *Sem Nephrol*, 1997; 17: 505–19
10. Marco J, Diego J, Villanueva ML: Elevated plasma glucagon levels in cirrhosis of the liver. *N Engl J Med*, 1973; 289: 1107–11
11. Li CP, Lee FY, Hwang SJ i wsp.: Role of substance P in the pathogenesis of spider angiomas in patients with nonalcoholic liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 1999; 94: 502–7
12. Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G i wsp.: Abernethy malformation: one of the etiologies of hepatopulmonary syndrome. *Pediatr Pulmonol*, 2002; 34: 391–94
13. Cheung KM, Lee CY, Wong CT i wsp.: Congenital absence of portal vein presenting as hepatopulmonary syndrome. *J Paediatr Child Health*, 2005; 41: 72–75
14. Rolla G: Hepatopulmonary syndrome: role of nitric oxide and clinical aspects. *Dig Liver Dis*, 2004; 36: 303–8
15. Guarner C, Soriano G, Tomas A i wsp.: Increased levels of serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology*, 1993; 18: 1139–43
16. Lopez-Talavera JC, Merrill WW, Groszmann: Tumor necrosis factor major contributor to the hyperdynamic circulation in prehepatic portal hypertensive rats. *Gastroenterology*, 1995; 108: 761–67
17. Rasaratnam B, Kaye D, Jennings G i wsp.: The effect of selective intestinal decontamination on the hyperdynamic circulatory state in cirrhosis. A randomized trial. *Ann Intern Med*, 2003; 139: 186–93
18. Rabiller A, Nunes H, Lebre D i wsp.: Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 166: 514–17
19. Zhang J, Ling Y, Luo B i wsp.: Analysis of pulmonary heme oxygenase-1 and nitric oxide synthase alterations in experimental hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*, 2003; 125: 1441–51
20. Luo B, Liu L, Tang L i wsp.: Increased pulmonary vascular endothelin B receptor expression and responsiveness to endothelin-1 in cirrhotic and portal hypertensive rats; a potential mechanism in experimental hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol*, 2003; 38: 556–63

21. Ling Y, Zhang J, Luo B i wsp.: The role of endothelin-1 and the endothelin B receptor in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome in the rat. *Hepatology*, 2004; 39: 1593–602
22. Luo B, Liu L, Tang L i wsp.: ET-1 and TNF- α i HPS: analysis in prehepatic portal hypertension and biliary and non-biliary cirrhosis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004; 286: 294–303
23. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ: Hepatopulmonary syndrome – a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2378–87
24. Gomez FP, Martinez-Palli G, Barbera JA i wsp.: Gas exchange mechanism of orthodeoxia on hepatopulmonary syndrome. *Hepatology*, 2004; 40: 660–66
25. Gupta D, Vijaya DR, Gupta R i wsp.: Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96: 3395–99
26. Riegler JL, Lang KA, Johnson SP i wsp.: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt improves oxygenation in hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*, 1995; 10: 978–83
27. Selim KM, Akriviadis EA, Zuckerman E i wsp.: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a successful treatment for hepatopulmonary syndrome. *Am J Gastroenterol*, 1998; 93: 455–58
28. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ: Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatology*, 2005; 41: 1122–29
29. Krowka MJ, Cortese DA: Hepatopulmonary syndrome; current concept in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest*, 1994; 17: 505–19
30. McCarthy K, Stoller JK: Possible underestimation of shunt fraction in the hepatopulmonary syndrome. *Res Care*, 1999; 44: 1486–88
31. Krowka MJ, Tajik AJ, Dickson ER i wsp.: Intrapulmonary vascular dilatations (IVPD) in liver transplant candidates; screening by two-dimensional contrast-enhanced echocardiography. *Chest*, 1990; 97: 1165–70
32. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB i wsp.: Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*, 1995; 109: 1283–88
33. Grimon G, Andre L, Bernard O i wsp.: Early radionuclide detection of intrapulmonary shunts in children with liver disease. *J Nucl Med*, 1994; 35: 1328–32
34. Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV i wsp.: Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*, 1995; 109: 1283–88
35. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL i wsp.: Portopulmonary syndrome. A prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after 99mTc MAA lung scanning. *Chest*, 2000; 118: 615–24
36. Kalambokis G, Baltayiannis G, Tsiouris S i wsp.: Scintigraphic evaluation of intrapulmonary shunt in normoemic cirrhotic patients and effects of terlipressin. *Hep Res*, 2010; 40: 1015–21
37. Mimidis KP, Vassilakos PI, Mastorakou AN i wsp.: Evaluation of contrast echocardiography and lung perfusion scan in detecting intrapulmonary vascular dilatation in normoemic patients with early liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology*, 1998; 45: 2303–7
38. Roca J, Wagner PD: Contribution of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine. 1. Principles and information content of the multiple inert gas elimination technique. *Thorax*, 1994; 49: 815–24
39. Wagner PD: The multiple inert gas elimination technique (MIGET). *Intensive Care Med*, 2008; 34: 994–1001
40. Saunders KB, Fernando SS, Dalton HR i wsp.: Spontaneous improvement in a patient with the hepatopulmonary syndrome assessed by exercise tests. *Thorax*, 1994; 49: 725–27
41. Mal H, Burgiere O, Durand F i wsp.: Pulmonary hypertension following hepatopulmonary syndrome in a patient with cirrhosis. *J Hepatol*, 1999; 31: 360–64
42. Salem O, Dindzas VJ, Freeman J i wsp.: Liver transplantation following preoperative closure of intrapulmonary shunts. *J Oklahoma State Med Associat*, 1994; 87: 93–98
43. Krowka MJ, Dickson R, Cortese DA: Hepatopulmonary syndrome: clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest*, 1993; 97: 1165–70
44. Andrivet P, Cadranel J, Housset B i wsp.: Mechanism of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency. Effects of indomethacin. *Chest*, 1993; 103: 500–7
45. Milhe F, Reynaud-Gaubert M, Magnan A i wsp.: Oxygenation improvement with almitrine bismelate in the hepatopulmonary syndrome. *Respir Med Extra*, 2006; 2: 81–84
46. Brussino L, Bucca C, Morello M i wsp.: Effect on dyspnea and hypoxaemia of inhaled N(G)-nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome. *Lancet*, 2003; 362: 43–44
47. Gupta LB, Kumar A, Kumar Jaiswal A i wsp.: Pentoxifylline therapy for hepatopulmonary syndrome: a pilot study. *Arch Intern Med*, 2008; 168: 1820–23
48. Silva HM, Reis G, Guedes M i wsp.: A case of hepatopulmonary syndrome solved by mycophenolate mofetil (an inhibitor of angiogenesis and nitric oxide production). *J Hepatol*, 2013; 58(3): 630–33
49. Abrams GA, Fallon MB: Treatment of hepatopulmonary syndrome with *Allium sativum* L. (garlic): a pilot trial. *J Clin Gastroenterol*, 1998; 27: 232–35
50. Lasch HM, Fried MW, Zacks SL i wsp.: Use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to liver transplantation in a patient with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transplant*, 2001; 7: 147–49
51. De BK, Sen S, Biswas PK i wsp.: Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology*, 2002; 122: 897–903
52. Felt RW, Kozak BE, Rosch J i wsp.: Hepatogenic pulmonary angiodysplasia treated with coil-spring embolization. *Chest*, 1987; 91: 920–22
53. Poterucha JJ, Krowka MJ, Dickson ER i wsp.: Failure of hepatopulmonary syndrome to resolve after liver transplantation and successful treatment with embolotherapy. *Hepatology*, 1995; 21: 96–100
54. Fallon MB, Mulligan DC, Gisch RG i wsp.: Model for end-stage liver disease (MELD) exception for hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl*, 2006; 12(Suppl.): S105–6
55. Debernardi M, Arcanjo AB, Melo E i wsp.: Hepatopulmonary syndrome: morbidity and survival after liver transplantation. *Transplant Proc*, 2008; 40: 31512–16
56. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ i wsp.: Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology*, 2003; 37: 192–97
57. Stoller JK, Moodie D, Schiavone WA i wsp.: Reduction of intrapulmonary shunt and resolution of digital clubbing associated with primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology*, 1990; 11: 54–58
58. Eriksson LS, Soderman C, Ericzon BG i wsp.: Normalization of ventilation/perfusion relationships after liver transplantation in patients with decompensated cirrhosis: evidence for hepatopulmonary syndrome. *Hepatology*, 1990; 12: 1350–57
59. Dimand RJ, Heyman MB, Bass NM: Hepatopulmonary syndrome: response to hepatic transplantation [Abstract]. *Hepatology*, 1991; 14: 52A
60. Machicao Vi, Fallon MB: Hepatopulmonary syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*, 2012; 33: 11–16

61. Collisson EA, Nourmand H, Fraiman MH i wsp.: Retrospective analysis of the results of liver transplantation for adults with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl*, 2002; 8: 925–31
62. Philit F, Wiesendanger T, Gille D i wsp.: Late resolution of hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Respiration*, 1997; 64: 173–75
63. Durand P, Baujard C, Grosse AL i wsp.: Reversal of hypoxemia by inhaled nitric oxide in children with severe hepatopulmonary syndrome, type I, during and after liver transplantation. *Transplantation*, 1998; 65: 437–39
64. Alexander J, Greenough A, Baker A i wsp.: Nitric oxide treatment of severe hypoxemia after liver transplantation in hepatopulmonary syndrome: case report. *Liver Transpl Surg*, 1997; 3: 54–55
65. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ: Is severe arterial hypoxemia due to hepatic disease an indication for liver transplantation? A new therapeutic approach. *Eur Resp J*, 1994; 7: 839–42
66. Lange PA, Stoller JK: The hepatopulmonary syndrome. Effect of liver transplantation. *Clin Chest Med*, 1996; 17: 115–23
67. Meyers C, Low L, Kaufman L i wsp.: Trendelenburg positioning and continuous lateral rotation improves oxygenation in hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Liv Transpl Surg*, 1998; 4: 510–12
68. Emre S, Arnon R, Cohen E i wsp.: Resolution of hepatopulmonary syndrome after auxiliary partial orthotopic liver transplantation in Abernethy malformation. A case report. *Liver Transpl*, 2007; 13: 1662–68
69. Morikawa N, Honna T, Kuroda T i wsp.: Resolution of hepatopulmonary syndrome after ligation of a portosystemic shunt in a pediatric patient with an Abernethy malformation. *J Pediatr Surg*, 2008; 43: 35–38

Powikłania płucne chorób wątroby. Część II: Nadciśnienie wrotno-płucne (NWP)

Pulmonary complications of liver disease. Part II: Portopulmonary hypertension (PPH)

Mikołaj Teisseyre

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Warszawa, Polska

Summary: Portopulmonary hypertension (PPH) is defined by pulmonary arterial hypertension associated with portal hypertension. Pathogenesis, symptoms, diagnostic methods and management are presented. High risk of liver transplantation in patients with severe PPH is emphasized.

Słowa kluczowe: marskość wątroby • nadciśnienie wrotne • nadciśnienie wrotno-płucne • transplantacja wątroby

Key words: liver cirrhosis • portal hypertension • portopulmonary hypertension • liver transplantation

Adres do korespondencji: Mikołaj Teisseyre, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Al. Dzieci Polskich 20, 04-736 Warszawa, Polska, e-mail: m.teisseyre@gmail.com

Wstęp

Terminem nadciśnienie wrotno-płucne (NWP) określamy nadciśnienie płucne towarzyszące chorobom wątroby lub nadciśnieniu wrotnemu [1]. NWP stanowi rzadkie ale bardzo ciężkie powikłanie chorób wątroby. W badaniach autopsyjnych zmiany w naczyniach płucnych odpowiadające NWP stwierdzono u 0,7% chorych z marskością wątroby [2]. Wśród wyselekcjonowanych chorych kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby NWP stwierdza się znacznie częściej (do 16%) [3,4]. Wg opinii autora NWP stanowi jednak znacznie rzadsze powikłanie marskości wątroby niż ZWP. NWP występuje przede wszystkim u chorych z zaawansowaną chorobą wątroby. Nie wykazano jednak zależności między ciężkością choroby podstawowej ani nasileniem nadciśnienia wrotnego a występowaniem NWP [5]. Wydaje się jednak, że obecność nadciśnienia wrotnego jest niezbędnym warunkiem wystąpienia NWP i tak jak w przypadku ZWP może wystąpić u chorych bez marskości wątroby.

Etiopatogeneza

Rozwojowi NWP sprzyjają krążenie hiperdynamiczne i zwiększony rzut sercowy. Te cechy hemodynamiczne są jednak typowe dla chorych z marskością wątroby. Podstawowym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój NWP w chorobach wątroby jest prawdopodobnie, podobnie jak w ZWP, zaburzenie równowagi między czynnikami odpowiedzialnymi za skurcz i rozkurcz naczyń w płucnym łożysku naczyniowym. Niewiadomo jednak dlaczego może dojść do dwóch rodzajów powikłań o przeciwnym patomechanizmie? Czy

kluczem do wyjaśnienia tego paradoksu jest działanie endoteliny-1 poprzez dwa receptory: A i B? Humbert i wsp. wykazali wzrost stężenia cytokin prozapalnych (interleukiny 1 i 6) u chorych z NWP [6]. Pellicelli i wsp. przeprowadzili oznaczenia endoteliny-1 (ET-1), interleukiny-6 (IL-6), interleukiny-1 β (IL-1 β) i czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) u chorych z marskością wątroby zakwalifikowanych do transplantacji. Pacjentów podzielili na 3 grupy:

1. z NWP,
2. bez NWP, ale z cechami krążenia hiperdynamicznego,
3. bez NWP i bez zaburzeń hemodynamicznych.

U chorych z nadciśnieniem płucnym stwierdzono znacznie wyższe stężenie ET-1 i IL-6 w porównaniu z chorymi z 2 i 3 grupy. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w zakresie IL-1 β i TNF- α między 3 grupami chorych, jednakże stężenie TNF- α było podwyższone u wszystkich chorych z marskością wątroby [7]. Wzrost TNF- α spowodowany jest prawdopodobnie przewlekłym stanem zapalnym, natomiast ET-1 i IL-6, jak sugerują autorzy pracy, mają swój udział w etiopatogenezie NWP [7]. Autorzy japońscy przedstawili przypadek pacjenta z nadciśnieniem płucnym skutecznie leczonym inhibitorem receptora dla IL-6 (tocilizumabem) [8]. U chorych z NWP obserwuje się zmiany histologiczne w naczyniach płucnych z proliferacją komórek endotelium, mięśni gładkich i fibroblastów prowadzącą do zwężenia światła naczyń. Za hiperplazję i hipertrofię komórek mięśni gładkich naczyń płucnych odpowiada prawdopodobnie wzrost stężenia serotoniny niedostatecznie metabolizowanej w wątrobie [9]. Przypuszcza się też, że zwiększony przepływ w naczyniach płucnych powoduje zmiany w mikrostrukturze

naczyń krwionośnych utrwalając nadciśnienie płucne. Proces odpowiedzialny za powyższe zmiany w naczyniach określa się angielskim terminem *vascular wall shear stress* [10]. W poszukiwaniu przyczyn NWP rozważa się też teorię zakrzepowo-zatorową. Prawdopodobnie dochodzi do tworzenia mikrozatorów *in situ* w naczyniach płucnych, a nie do przedostawania się materiału zakrzepowego z krążenia systemowego [11]. Rozwój NWP uwarunkowany może być genetycznie. Mutacje genu *BMPT2* (*Bone Morphogenetic Protein Receptor type 2*) opisywano w rodzinnym i sporadycznym nadciśnieniu płucnym ale nie u chorych z NWP [12–14].

Objawy kliniczne

Objawy kliniczne u chorych z NWP nie różnią się istotnie od tych stwierdzanych w nadciśnieniu płucnym u chorych bez patologii wątroby. Należą do nich osłabienie, zmniejszenie tolerancji wysiłków, stopniowo nasilająca się duszność [15,16]. U chorych wystąpić mogą omdlenia, bóle dławicowe, chrypka, kaszel z krwiopłuciem. W miarę progresji choroby nasilają się objawy niewydolności prawej komorowej serca. Objawy stwierdzone w badaniu przedmiotowym (wodobrzusze, obrzęki obwodowe) spowodowane mogą być zarówno chorobą podstawową (marskością wątroby) jak i nadciśnieniem płucnym. Rozwój NWP sugerować mogą jednak niewspółmiernie duże obrzęki obwodowe w stosunku do wodobrzusza [17]. Osluchiwaniem serca stwierdza się rozdwojenie drugiego tonu serca i szmer skurczowy. U chorych z zaawansowaną niewydolnością prawej komorowej serca obecny może być szmer rozkurczowy niedomykalności zastawki trójdzielnej. Obserwowany może też być objaw Raynauda, a w zaawansowanym stadium choroby występuje sinica centralna i palce palczkowate.

Rozpoznawanie

Badania dodatkowe wykazują typowe odchylenia charakterystyczne dla wszystkich chorych z nadciśnieniem płucnym.

Gazometria:

- hipoksemia i hiperkapnia.

RTG klatki piersiowej:

- poszerzenie pnia tętnicy płucnej,
- amputacja wnęk,
- powiększenie prawej komory serca i prawego przedsionka [16].

EKG:

- dekstrogram,
- p pulmonale,
- blok prawej odnogi pęczka Hisa,
- przerost i przeciążenie prawej komory [16].

ECHO serca;

- powiększenie prawej komory serca,
- poszerzenie pnia tętnicy,
- wzrost ciśnienia skurczowego w prawej komorze (RVSP – right ventricular systolic pressure) [15].

ECHO serca stanowi badanie szczególnie pomocne w diagnostyce NWP. Wzrost RVSP >50 mmHg (u dorosłych) stanowi wskazanie do cewnikowania serca [16]. NWP potwierdzono u 65% chorych z wartością RVSP >50 mmHg [18].

Spirometria:

- cechy restrykcji,
 - cechy obturacji
- (w początkowym okresie spirometria może być prawidłowa).

Scyntygrafia perfuzyjna płuc:

- ogniska ubytków perfuzji.

Cewnikowanie serca:

Badanie to rozstrzyga o rozpoznaniu NWP; spełnienie poniższych kryteriów pozwalają na ostateczną diagnozę [15]:

1. wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (>25 mmHg w spoczynku, >30 podczas wysiłku),
2. wzrost płucnego oporu naczyniowego (>240 dyne/s/cm⁻⁵),
3. prawidłowe lub zmniejszone ciśnienie zaklinowane w tętnicy płucnej (<15 mmHg)

Leczenie

Farmakologiczne leczenie nadciśnienie wrotno-płucnego ma na celu, podobnie jak u chorych z ZWP, odwrócenie prawdopodobnego patomechanizmu choroby. Prostanoidy wykazujące działanie rozszerzające naczynia krwionośne znalazły zastosowanie w leczeniu NWP. Poprawę płucnych parametrów hemodynamicznych obserwowano u chorych leczonych epoprostenolem [19–21]. Podczas leczenia należy kontrolować parametry czynności wątroby, albowiem lek ten może powodować pogorszenie jej czynność. Obserwowano także powiększenie śledziony z nasileniem hipersplenizmu [22]. Badania kliniczne przeprowadzone w klinice Mayo nie potwierdziły istotnego spadku liczby płytek krwi u chorych leczonych epoprostenolem [23]. Innym prostanoidem stosowanym w leczeniu NWP jest iloprost podawany dożylnie lub w inhalacji [24]. Melgosa i wsp. wykazali długotrwałą (ponad 12 miesięczną) poprawę hemodynamiczną i kliniczną u chorych otrzymujących iloprost w inhalacji [25]. W leczeniu NWP zastosowanie mają antagoniści receptorów dla endoteliny. Halank i wsp. przedstawili pomyślne wyniki leczenia z zastosowaniem połączenia iloprostu podawanego dożylnie z bosentanem (nieselektywnym antagonistą receptora dla endoteliny) podawanym doustnie. U chorego z NWP i prawokomorową niewydolnością serca autorzy uzyskali ponad 2 letnią stabilizację hemodynamiczną [26]. Opisywano też zamiast leczenia iloprostem w inhalacji na doustny bosentan z dobrym efektem [27]. Hoepfer i wsp. porównali wyniki leczenia 13 chorych otrzymujących iloprost w inhalacji z 18 chorymi leczonymi bosentanem. Przeżycie 1,2 i 3-letnie było zmiennie wyższe w grupie leczonych bosentanem w porównaniu z chorymi leczonymi iloprostem (94,89 i 89% vs 77,62 i 46% [28]. Abrisentan – selektywny antagonist receptoru A dla endoteliny-1 zastosowano u 13 chorych uzyskując poprawę hemodynamiczną, ale obserwowano hepatotoksyczność leku [29]. W leczeniu nadciśnienia płucnego stosuje się też inhibitory fosfodiesterazy: sildafenił i tadalafil [30,31]. Reichenberger i wsp. zastosowali sildafenił u 14 chorych z NWP. Poprawę kliniczną zaobserwowali tylko w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia [32]. Według opinii Krowki sildafenił stosowny w monoterapii jest niewystarczająco skuteczny [33]. Chorzy z nasiloną hipoksemią wymagają suplementacji tlenem. Do leków wspomagających należą diuretyki (pętlowe – furosemid, antagoniści aldosteronu – spironolakton) konieczne zwłaszcza u chorych z wodobrzuszem, obrzękami obwodowymi i niewydolnością

prawokomorową serca. Leki te powinny być stosowane ostrożnie ponieważ mogą prowadzić do zmniejszonego rzutu sercowego z systemową hipoperfuzją i niebezpieczeństwem niewydolności nerek [10]. Blokery kanałów wapnia, stosowane w idiopatycznym nadciśnieniu płucnym, nie są zalecane u chorych z NWP ponieważ mogą nasilać nadciśnienie wrotne (powodują wzrost wątrobowego gradientu żylnego – HVPG – *Hepatic Venous Pressure Gradient*) [34]. Nie zaleca się także podawania doustnych leków antykoagulacyjnych, u chorych z NWP, z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego [10].

Przeszczepianie wątroby u chorych z NWP

Pacjenci z NWP mogą wymagać wykonania transplantacji wątroby z powodu podstawowej choroby – marskości wątroby. W przeciwieństwie do chorych z ZWP, przeszczepienie wątroby nie stanowi leczenia z wyboru nadciśnienia płucnego wnikającego marskość wątroby. Wielu chorych wymaga kontynuacji leczenia nadciśnienia płucnego po transplantacji wątroby [35]. Współistnienie marskości wątroby z nadciśnieniem płucnym zwiększa ryzyko okołooperacyjne przeszczepienia wątroby. U chorych z ciśnieniem płucnym >35 mm Hg lub płucnym oporem naczyniowym >250 dyne/s/cm⁵ śmiertelność związana z transplantacją wątroby wynosi około 50%. Wzrost ciśnienia płucnego >50 mmHg stanowi przeciwwskazanie do transplantacji wątroby [36]. Należy dążyć

aby u potencjalnych kandydatów do przeszczepienia wątroby uzyskać w wyniku terapii farmakologicznej wartości ciśnienia w tętnicy płucnej <35 mmHg i płucnego oporu naczyniowego < 100 dyne/s/cm⁵ [35,37]. U chorych z zaawansowanym nadciśnieniem płucnym należy rozważyć inhalację z tlenku azotu lub epoprostenolu podczas transplantacji wątroby [10]. Podczas operacji krytycznymi okresami są indukcja znieczulenia i reperfuzja, która z powodu wzrostu przepływu krwi nasila nadciśnienie płucne [38,39]. Ukazały się doniesienia o skutecznym przeszczepieniu fragmentu wątroby od żywego dawcy u chorych z NWP [40,41]. Wyniki przeszczepiania wątroby u chorych z NWP są gorsze w porównaniu z chorymi bez płucnych powikłań. W pracy Kawuta i wsp. 1-letnie przeżycie po transplantacji wynosiło 85%, a 3-letnie zaledwie 38% [42]. Należy jednak pamiętać, że NWP należy do ciężkich powikłań chorób wątroby i obarczone jest wysoką śmiertelnością. W retrospektywnej pracy mediana przeżycia 78 chorych leczonych zachowawczo (bez prostanoidów) wynosiła 6 miesięcy [43]. Wpływ leczenia transplantacyjnego na nadciśnienie płucne pozostaje dyskusyjny. Oczekuje się poprawy u chorych, u których nadciśnienie płucne jest wtórne do wzrostu rzutu sercowego (wzrost ciśnienia płucnego bez wyraźnego wzrostu płucnego oporu naczyniowego). Selekcja pacjentów, u których nastąpi zmniejszenie nadciśnienia płucnego jest jednak trudna [43,44]. Nadciśnienie płucne może też ulec progresji po leczeniu transplantacyjnym [45].

Piśmiennictwo:

1. Hoeper MM, Krowka MJ: Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet*, 2004; 363: 1461–68
2. McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM: Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related? *Am Rev Respir Dis*, 1983; 127: 437–41
3. Plevak D, Krowka M, Rettke S i wsp.: Successful liver transplantation in patients with mild to moderate pulmonary hypertension. *Transplant Proc*, 1993; 25: 1840
4. Benjaminov FS, Prentice M, Sniderman KW i wsp.: Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites. *Gut*, 2003; 52: 1355–62
5. Hadengue A, Benhayoun, Lebrec D i wsp.: Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology*, 1991; 100: 520–28
6. Humbert M, Monti G, Brenot F i wsp.: Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am Respir Crit Care Med*, 1995; 151: 1628–31
7. Pellicelli A, Barbaro G, Puoti C i wsp.: Plasma cytokines and portopulmonary hypertension in patients with cirrhosis waiting for orthotopic liver transplantation. *Angiology*, 2010; 61: 802–6
8. Taniguchi K, Shimazaki C, Fujimoto Y i wsp.: Tocilizumab is effective for pulmonary hypertension associated with multicentric Castelman's disease. *Int J Hematol*, 2009; 90: 99–102
9. Egermayer P, Town GI, Peacock AJ: Role of serotonin in the pathogenesis of acute and chronic pulmonary hypertension. *Thorax*, 1999; 54: 161–68
10. Porres-Aguilar M, Altamirano JT, Torre-Delgadillo A i wsp.: Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinician-oriented overview. *Eur Respir Rev*, 2012; 21: 223–33
11. Egermayer P, Peacock AJ: Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J*, 2000; 15: 440–48
12. Deng Z, Morse JH, Slager S i wsp.: Familial primary pulmonary hypertension (Gene PPH-1) is caused by mutation in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet*, 2000; 67: 737–44
13. Thomas JR, Machado RD, Pauculo MW i wsp.: Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF- β family. *J Med Genet*, 2000; 37: 741–45
14. Machado RD, Pauculo MW, Thomson JR i wsp.: BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet*, 2001; 68: 92–102
15. Saleemi S: Portopulmonary hypertension. *Ann Thorac Med*, 2010; 5: 5–9
16. Khan AN, Al-Jahdali H, Abdullah K i wsp.: Pulmonary vascular complication of chronic liver disease: Pathophysiology, imaging, and treatment. *Ann Thorac Med*, 2011; 6: 57–65
17. Krowka MJ: Pulmonary hypertension. *Mayo Clin Proc*, 2000; 75: 625–30
18. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP i wsp.: Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology*, 2006; 44: 1502
19. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD i wsp.: Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology*, 1999; 30: 641–48
20. Fix OK, Bass NM, De Marco T i wsp.: Long-term follow-up of portopulmonary hypertension: effect of treatment with epoprostenol. *Liver Transpl*, 2007; 13: 875–85
21. Tan HP, Markowitz JS, Montgomery RA i wsp.: Liver transplantation in patients with severe portopulmonary hypertension treated with preoperative chronic intravenous epoprostenol. *Liver Transpl*, 2001; 7: 745–49
22. Findlay JY, Plevak DJ, Krowka MJ i wsp.: Progressive splenomegaly after epoprostenol therapy in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl Surg*, 1999; 5: 362–65

23. Golbin JM, Krowka MJ: Effect of prostacyclins on thrombocytopenia in portopulmonary hypertension. Pulmonary Hypertension Association International Conference. Minneapolis, 23–25 06 2006
24. Minder S, Fischler M, Muellhaupt B i wsp.: Intravenous iloprost bridging to orthotopic liver transplantation in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2004; 24: 703–7
25. Melgosa MT, Ricci GL, Garcia-Pagan JC i wsp.: Acute and long-term effects of inhaled iloprost in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl*, 2010; 16: 348–56
26. Halank M, Kolditz M, Michlke S i wsp.: Combination therapy for portopulmonary hypertension with intravenous iloprost and oral bosentan. *Wien Med Wochenschr*, 2005; 155: 376–80
27. Molnar C, Alber H, Colleselli D i wsp.: Successful switch from inhalative iloprost to oral bosentan in portopulmonary hypertension associated with liver cirrhosis. *Wien Klin Wochenschr*, 2004; 116: 627–30
28. Hoeper MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G i wsp.: Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2007; 30: 1096–102
29. Cartin-Ceba R, Swanson K, Iyer V i wsp.: Safety and efficacy of ambrisentan for the treatment of portopulmonary hypertension. *Chest*, 2011; 139: 109–14
30. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A i wsp.: Sildenafil citrate therapy for pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2005; 353: 2148–57
31. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA i wsp.: Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2009; 119: 2894–903
32. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E i wsp.: Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2006; 28: 563–67
33. Krowka MJ, Swanson KL: How should we treat portopulmonary hypertension? *Eur Respir J*, 2006; 28: 466–67
34. Ota K, Shijo H, Kokawa H i wsp.: Effects of nifedipine on hepatic venous pressure gradient and portal vein blood flow in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*, 1995; 10: 198–204
35. Swanson KL, Krowka MJ: Screen for portopulmonary hypertension, especially in liver transplant candidates. *Cleveland Clin J Med*, 2008; 75: 121–36
36. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY i wsp.: Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transplant*, 2000; 6: 443–50
37. Sussman N, Kaza V, Barshes N i wsp.: Successful liver transplantation following medical management of portopulmonary hypertension: a single-center series. *Am J Transpl*, 2006; 6: 2177–82
38. Cséte M: Intraoperative management of liver transplant patients with pulmonary hypertension. *Liver Transplant Surg*, 1997; 3: 454–55
39. Acosta F, Sansano T, Palenciano CC i wsp.: Portopulmonary hypertension and liver transplantation: hemodynamic consequences at reperfusion. *Transplant Proc*, 2005; 37: 3865–66
40. Sulica R, Emre S, Poon M: Medical management of portopulmonary hypertension and right heart failure prior to living-related liver transplantation. *Congest Heart Fail*, 2004; 10: 192–94
41. Bandara M, Gordon FD, Sarwar A i wsp.: Successful outcomes following living donor liver transplantation for portopulmonary hypertension. *Liver Transpl*, 2010; 16: 983–89
42. Kawut SM, Taichman DB, Ahaya VN i wsp.: Hemodynamics and survival of patients with portopulmonary hypertension. *Liver Transplant*, 2005; 11: 1107–11
43. Robalino BD, Moodle DS: Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 17: 492–98
44. Swanson K, Wiesner R, Nyberg S i wsp.: Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant*, 2008; 8: 2445–53
45. Ashfaq M, Chinnakodla S, Rogers L i wsp.: The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. *Am J Transplant*, 2007; 7: 1258–64
46. Rafanan AL, Maurer J, Mehta AC i wsp.: Progressive portopulmonary hypertension after liver transplantation treated with epoprostenol. *Chest*, 2000; 118: 1497–500

Zmiany patomorfologiczne w wątrobie u pacjentów z zaburzeniami ukrwienia wątroby

Liver histopathology in patients with vascular liver lesions

Joanna Cielecka-Kuszyk

Zakład Patologii, Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

Summary: Vascular lesion in the liver result from the blood flow obstruction in the portal and hepatic veins, sinusoids and arteries. They occur in many acute and chronic liver diseases. Some of them like Budd-Chiari syndrome or venoocclusive disease can lead to liver cirrhosis. The paper discusses histopathological changes in patients with liver blood flow disturbances.

Słowa kluczowe: stwardnienie wątrobowo-wrotne • zespół Budd-Chiari'ego • choroba wenookluzyjna

Key words: obliterative portal venopathy • Budd-Chiari syndrome • venoocclusive disease

Adres do korespondencji: Joanna Cielecka-Kuszyk, Zakład Patologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, Polska, e-mail: j.kuszyk@czd.pl

Wstęp

Zaburzenia ukrwienia wątroby spowodowane są zmianami w jednym z trzech układów naczyniowych: układzie żył wrotnej, układzie tętnicy wątrobowej i układzie żył wątrobowych. Zmiany histopatologiczne powstają w wyniku zaburzenia dopływu krwi do wątroby, zaburzenia przepływu krwi przez wątrobę lub utrudnienia odpływu krwi z wątroby. Biorąc pod uwagę zmiany zakrzepowe, do pierwszej kategorii zmian zalicza się zakrzepicę żyły wrotnej, zakrzepicę tętnicy wątrobowej i zmiany okołozatokowe. Do drugiej kategorii należą zmiany spowodowane wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym i zaburzeniami w mikrokrażeniu wątrobowym. W trzeciej kategorii znajdują się zmiany naczyniowe wynikające m.in. z zakrzepicy żyły głównej dolnej, a następnie żył wątrobowych z zespołem Budd-Chiari'ego oraz chorobą wenookluzyjną [1].

Zaburzenia mikrokrażenia w układzie wrotnym

Zaburzenia mikrokrażenia w układzie wrotnym spowodowane są najczęściej przez zmiany zakrzepowe w żyłach wrotnej. Jest to najczęstsze powikłanie marskości wątroby różnego pochodzenia jak również defektów metabolicznych (np. niedoboru antytrombiny III lub białka C) czy stłuszczeniowego zapalenia wątroby. Zaburzenia krążenia wrotnego występują u 70% pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepu wątroby z powodu marskości [2]. Nadciśnienie wrotne rozwija się również w przebiegu przewlekłego zapalenia wątroby, pierwotnej marskości żółciowej, pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych, sarkoidozy i we wrodzonym włóknieniu wątroby. W zależności od czasu trwania i nawarstwiania się zakrzepu lub jego rekanalizacji wytwarza się krążenie oboczne lub tzw. przekształcenie jamiste

żyły wrotnej z bardzo licznymi naczyniami krwionośnymi krążenia obocznego. Zaburzenie odpływu krwi z małych żył wrotnych (ang. – *obliterative portal venopathy*) rozwija się wtórnie do miejscowych zmian zapalnych i uszkodzenia toksycznego. Aktywacja komórek gwiaździstych w zatokach i pobudzenie fibrogenyzy wątrobowej w przewlekłych chorobach wątroby sprzyja powstawaniu zmian zakrzepowych w układzie żył wrotnej. Badaniem mikroskopowym stwierdza się włóknienie przestrzeni wrotnych, a w rozgałęzieniach żył wrotnej zgrubienie błony wewnętrznej naczyń [3].

Szczególne miejsce w diagnostyce chorób związanych z nieprawidłowym przepływem krwi przez wątrobę zajmuje tzw. stwardnienie wątrobowo-wrotne (ang. – *Hepatoportal sclerosis, obliterative venopathy, noncirrhotic portal hypertension*). Charakteryzuje chorobą trzewną (wrotnym, splenomegalią oraz niedokrwistością i jest elementem tzw. zespołu Banti'ego przebiegającego z nadciśnieniem wrotnym i uszkodzeniem układu drobnych żył w przestrzeniach wrotnych ale bez marskości i bez zaburzenia krążenia w żyłach wrotnej. Etiologia tych zmian nie jest znana, zwraca się jednak uwagę na przewlekłe lub nawracające stany zapalne, czynniki toksyczne i etiologię autoimmunizacyjną, w tym współistnienie z chorobą trzewną [4]. Szczególną rolę przypisuje się ekspozycji na substancje chemiczne oraz picie wody z domieszką arsenu, chlorku winylu i miedzi [5]. Z punktu widzenia klinicznego mogą występować takie objawy jak pancytopenia, krwawienia z żyłaków przełyku, splenomegalia i charakterystyczna niedokrwistość przy prawidłowych próbach wątrobowych i poziomie bilirubiny. Mikroskopowo stwierdza się różnego stopnia włóknienie wrotne i okołowrotne. W drobnych naczyniach żylnych znajdujących się w przestrzeniach wrotnych obserwuje się pogrubienie błony wewnętrznej z zakrzepicą, a następnie

pogrubienie ich ściany. Widoczne są nieprawidłowe struktury naczyń pod postacią cienkościennych kanałów naczyń w strefie okołowrotnej i wnikać do zwłókniałych przestrzeni wrotnych. Czasami są tak liczne, że dają obraz „naczyniakowości okołowrotnej” [6]. W zaawansowanym stadium stwierdza się zmiany zarostowe drobnych naczyń żylnych w przestrzeniach wrotnych, neowaskularyzację z ogniskową regeneracją przy braku wykładników marskości i zapalenia [7]. Dodatkowo występuje niekiedy koncentryczne włóknienie okołoprzewodowe i charakterystyczne poszerzenie łożyska zatokowego w zrazikach określane jako „megasinusoidy”. U 82% pacjentów stwierdza się zmiany bliznowate podtorebkowe z nagromadzeniem włókien retikulicznych i proliferacją przewodów żółciowych. Nie stwierdza się obecności nacieków zapalnych [5]. Przy postawieniu rozpoznania należy wziąć pod uwagę tzw. kryteria japońskie zawierające takie objawy jak obecność nadciśnienia wrotnego (żyłaki przełyku), brak marskości, dobry przepływ przez żyłę wrotną pozawątrobową, prawidłowe wyniki prób wątrobowych oraz włóknienie wrotne bez tworzenia guzków [8].

Biopsja gruboigłowa wątroby w przypadku zaburzeń krążenia wrotnego nie zawsze umożliwia uwidocznienie zmian narządowych. Często pobrany materiał jest w granicach normy lub wykazuje niewielkie nieswoiste zmiany. W większych biopsjach, pobranych drogą chirurgiczną obserwuje się pogrubienie ścian naczyń żylnych lub zastąpienie ich drobnymi licznymi kanałami naczyńowymi o cienkiej ścianie (mega sinusoidy). Przestrzenie wrotne są zwłókniałe i poszerzone, jednak bez obecności nacieków zapalnych. Często obserwuje się zmiany regeneracyjne i hiperplastyczne zrazików wątrobowych.

Zaburzenia krążenia w układzie tętnicy wątrobowej

Zaburzenia krążenia dotyczące układu tętnicy wątrobowej spowodowane są m.in. zamknięciem światła naczynia przez zator lub zakrzepicę, na skutek ucisku z zewnątrz (w przypadku wrastania nowotworu lub urazu), w przebiegu zapalenia guzkowego lub olbrzymiokomórkowego tętnic. Nagłe zamknięcie tętnicy wątrobowej doprowadza do rozległej martwicy niedokrwiennej, natomiast zamknięcie drobnych jej odgałęzień prowadzi do ogniskowych zawałów z towarzyszącą martwicą skrzepową najczęściej w 3 strefie zrazika. W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę martwicę strefy 3 zrazika spowodowaną uszkodzeniem toksycznym, w szczególności po podaniu acetalminofenu i spożyciu kokainy. Podobne zmiany martwicze, jednak przebiegające z zanikiem beleczek wątrobowych występują również w hepatopatii zastoinowej opisanej poniżej [1].

Zaburzenia odpływu krwi z układu żył wątrobowych

W zaburzeniach odpływu krwi z układu żył wątrobowych wyróżnić można trzy typy zmian w zależności od ich topografii, tj.:

1. chorobę wenookluzyjną (ang. – *Venocclusive disease* – VOD lub *Sinusoidal Obstruction Syndrome* – SOS) z utrudnieniem odpływu na poziomie zrazika wątrobowego,
2. zespół Budd-Chiari’ego na poziomie żył wątrobowych,
3. hepatopatię zastoinową z utrudnieniem odpływu krwi na poziomie serca i żyły głównej dolnej.

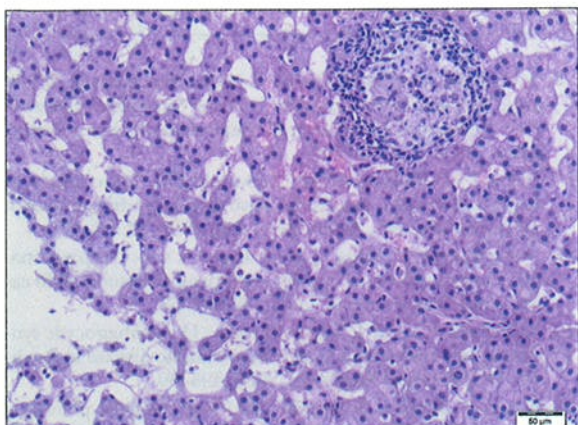
Zmiany mikroskopowe we wszystkich trzech typach zmian są zasadniczo podobne i polegają na zastoinie krwi w zatokach

wątrobowych i martwicy okołocentralnej hepatocytów, mogącej prowadzić do włóknienia mostkującego pomiędzy sąsiadującymi obszarami okołocentralnymi [9].

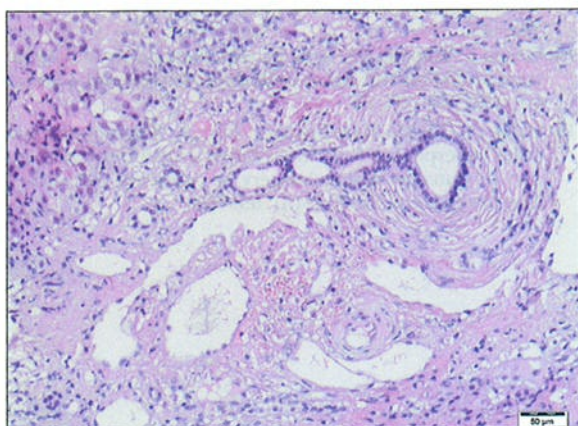
Choroba wenookluzyjna charakteryzuje się występowaniem hepatomegalii z cholestazą i zmianami mikroskopowymi w strefie okołocentralnej zrazików. Rozwija się w ciągu trzech tygodni od momentu uszkodzenia śródbłonnków naczyńowych żył centralnych. Zmiany wczesne charakteryzują się martwicą okołozylną z następowym rozrostem tkanki łącznej włóknistej zwężającej stopniowo światło naczyń żylnych. Pierwotnym miejscem uszkodzenia wątroby mogą być również komórki śródbłonne zatok zrazikowych [10]. W obrazie mikroskopowym widoczne są nieregularne pola martwicy hepatocytów i krwinkotoki w strefie 3 zrazików, z następową mobilizacją makrofagów i włóknieniem. Włóknienie początkowo obejmuje strefę okołocentralną ze zwężeniem żyły centralnej, następnie zarośnięciem jej światła, włóknieniem wrotnym i tworzeniem mostków włóknistych wrotno-centralnych. Powikłaniem tego stanu jest marskość zastoinowa. Przyczyną zarostowych zmian naczyńowych może być także stosowanie leków, szczególnie tych, które stosowane są w immunosupresji jak również może występować w przebiegu zespołu hemofagocytarnego [11,12] i w przebiegu infekcji wirusowych (Rycina 1). Występuje również u około 2% pacjentów po przeszczepieniu wątroby w wyniku niedotlenienia, cytotoksyczności leków w tym azatiopryny, jako powikłanie ostrego odrzucania narządu, lub w nawrotach autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby (AIH). Poza zmianami występującymi w chorobie podstawowej, stwierdza się zarostowe włóknienie żył centralnych z nagromadzeniem włókien kolagenowych i magazynowaniem złogów żelaza, wypadanie/martwicę hepatocytów, wylewy krwi i nacieki zapalne (Rycina 2). Sama martwica krwotoczna okolicy około centralnej może maskować zarostanie żył. Znamienne jest ustępowanie wyżej opisanych zmian po podaniu zwiększonej immunosupresji, co może wskazywać na tło immunologiczne VOD/SOS [9]. W przypadku pobrania wycinka wątrobowego do badania histopatologicznego mikroskopowo stwierdza się włóknienie około zatokowe i pobudzenie komórek gwiaździstych, a w drobnych naczyniach żylnych pogrubienie ściany i ich zwężenie lub całkowite zarośnięcie światła.

Zakrzepica żył wątrobowych jest najczęstszą przyczyną zespołu Budd-Chiari’ego. W etiologii dyskutowana jest rola doustnych środków antykoncepcyjnych, zmian nowotworowych i przewlekłych stanów zapalnych przewodu pokarmowego jak również zespołu nerczycowego. W przypadku zakrzepicy drobnych żył wątrobowych zmiany mają charakter nieregularny. Zwykle obserwuje się przekrwienie strefy okołocentralnej zrazika, zmiany degeneracyjne w sąsiadujących hepatocytach i zmiany zakrzepowe w naczyniach żylnych (Rycina 3). W 50% przypadków występują guzki regeneracyjne będące odzwierciedleniem kompensacyjnego rozrostu komórek wątrobowych w odpowiedzi na martwicę lub zanik hepatocytów okolicy okołocentralnej [3].

Hepatopatia zastoinowa wywołana zaburzeniami odpływu krwi z żyły głównej dolnej stanowi przyczynę zmian mikroskopowych w całym łożysku naczyńowym wątroby, zarówno w zatokach jak i w drobnych żyłach w przestrzeniach wrotnych. Łagodną postacią hepatopatii zastoinowej jest poszerzenie łożyska zatokowego z zanikiem beleczek wątrobowych. W cięższych przypadkach dochodzi do wylewów krwi



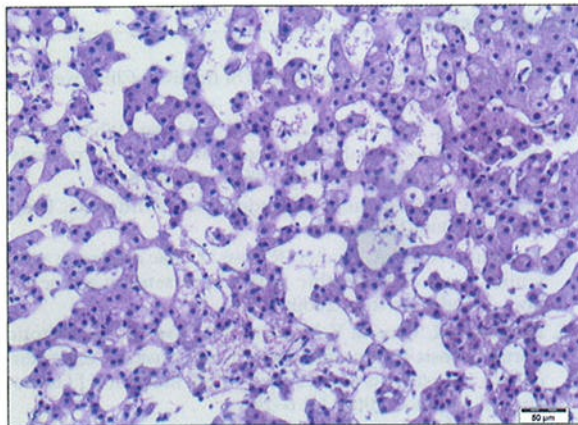
Rycina 1. Zaburzenia przepływu zatokowego w przypadku ziarniniakowego zapalenia wątroby w infekcji EBV.



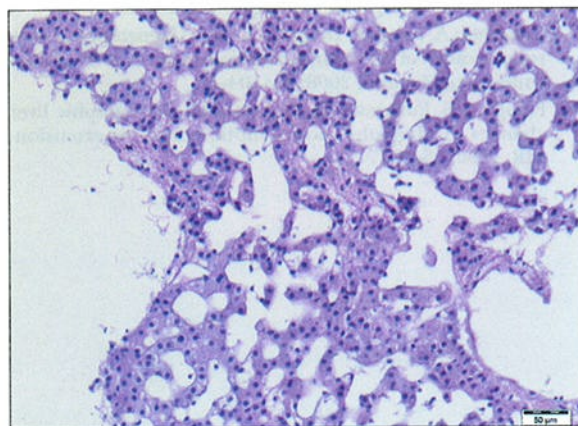
Rycina 2. Zaburzenia krążenia w pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych.

wewnątrzrzazikowych, martwicy komórek śródbłonka zatok a następnie hepatocytów w beleczkach wątrobowych. Czasami występuje cholestaza wewnątrzkanalikowa. W stanach przewlekłych obserwuje się włóknienie zatokowe i około zatokowe, a w przestrzeniach wrotnych obrzęk śródbłonek naczyń żylnych, włóknienie ich warstwy wewnętrznej i zaraśnięcie światła. Często towarzyszą im zmiany regeneracyjne i hiperplastyczne. W komórkach wątrobowych obserwuje się ziarnistości PAS dodatnie diastazo-oporne, szczególnie na obrzeżu martwicy krwotocznej. Zmiany te różnią się topograficznie od złogów wewnątrzkomórkowych występujących w niedoborze $\alpha 1$ -antytrypsyny [1].

Zaburzenia przepływu krwi w zatokach zrazikowych (Rycina 4) prowadzi do poszerzenia łożyska naczyniowego zatok (tzw. *peliosis hepatis*). Poszerzenie zatok i zanik beleczek wątrobowych w 3 strefie zrazika jest charakterystyczne dla hepatopatii zastoinowej. Podobne zmiany w 2 i 1 strefie obserwowane są w stanach związanych z neoangiogenezą, zwiększonym ukrwieniem wątroby i po zażywaniu leków anabolicznych. Towarzyszą również zmianom guzkowatym regeneracyjnym. *Peliosis hepatis* jest zmianą zatokową nie-nowotworową, w odróżnieniu od naczyniaków wątroby, polegającą na tworzeniu torbielowatych tworów wypełnionych krwią z obecnością zaważnień i nie posiadających nabłonka wyściółkowego. Powstawanie tej zmiany związane jest ze stosowaniem leków m.in. leków anabolicznych, sterydów, tamoksifenu, azatiopryny lub metotreksatu. Najczęściej



Rycina 3. Zanik beleczek wątrobowych w zespole Budd-Chiari'ego.



Rycina 4. *Peliosis hepatis*.

zmiana przebiega bezobjawowo, czasami jednak może przybierać duże rozmiary i prowadzić do niewydolności wątroby, nadciśnienia wrotnego lub maszynego krwawienia wewnątrzwątrobowego [13].

Zaburzenia przepływu krwi w wątrobie prowadzą do zmian zanikowych zrazików wątrobowych z reaktywnymi zmianami regeneracyjnymi sąsiadujących hepatocytów. Przykładem tych zmian jest guzkowy przerost regeneracyjny (ang. – *nodular regenerative hyperplasia, NRH*). NRH występuje wtórnie w wielu chorobach nowotworowych, w tym w białacze przewlekłej szpikowej, chorobie Hodgkina, w chorobach autoimmunizacyjnych takich jak toczeń, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit, w chorobach infekcyjnych i zmianach pochodzenia naczyniowego jak również w przebiegu leczenia nowotworowego i leczenia przeciwwirusowego [14]. Choroba może przebiegać bezobjawowo lub z objawami nadciśnienia wrotnego. Przyczyną NRH może być również zaburzenie przepływu krwi w przestrzeniach wrotnych w przebiegu choroby wenookluzyjnej. Zakrzepica drobnych żył w przestrzeniach wrotnych występuje wtórnie do zmian zapalnych, uszkodzenia toksycznego lub reakcji autoimmunizacyjnych. Uszkodzenie śródbłonek naczyń i zmiany zapalne prowadzą do zalegania krwinek czerwonych w przestrzeniach Dissego, włóknienia okołozatokowego i zarostowego zwężenia światła drobnych żył wrotnych doprowadzając do nadciśnienia wrotnego. Zmiany te prowadzą do miejscowego niedokrwienia i niedotlenienia hepatocytów, co powoduje przerost kompensacyjny sąsiadujących hepatocytów. Guzki regeneracyjne należy różnicować z rozrostem nowotworowym w wątrobie [15,16].

Piśmiennictwo:

1. Crawford JM: Vascular disorders of the liver. *Clin Liver Dis*, 2010; 14: 635–50
2. Ponziani FR, Zocco MA, Garcovich MD i wsp.: What we should know about portal vein thrombosis in cirrhotic patients: A changing perspective. *WJG*, 2012; 18: 5014–20
3. Klein AS: Management of Budd-Chiari Syndrome. *Liver Transpl*, 2006; 12: S23–28
4. Zamami F, Amiri A, Shakeri R i wsp.: Celiac disease as a potential cause of idiopathic portal hypertension a case report. *J Med Case Rep*, 2009; 3: 68
5. Dhiman RK, Chawla Y, Vasishta RK i wsp.: Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): experience with 151 patients and a review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002; 17: 6–16
6. Ohbu M, Okudaira M, Watanabe K: Histopathological study of intrahepatic aberrant vessels in cases of non-cirrhotic portal hypertension. *Hepatology*, 1994; 20: 302–8
7. Cuadrado A, Aresti S, Delgado A i wsp.: Hepatoportal sclerosis: a cause of portal hypertension to bear in mind. *Gastroenterol Hepatol*, 2008; 31: 104–5
8. Futagawa S, Fukazawa M, Horisawa M: Portographic liver changes in idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *AJR*, 1980; 134: 917–23
9. Sebagh M, Azoulay D, Roche B i wsp.: Significance of Isolated Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome After Liver Transplantation. *Liver Transplant*, 2011; 17: 798–808
10. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB: Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis*, 2002; 22: 27–42
11. DeKerguenec C, Hillaire S, Molinie V i wsp.: Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96: 852–57
12. Nakatsuka A, Wada J, Nagase R i wsp.: Hemophagocytic syndrome associated with fatal veno-occlusive disease in the liver. *DOI Internal Medicine*, 2006: 495–99
13. Bexter T, Burck I, Bechstein WO i wsp.: Hepatic peliosis – a rare liver tumor and challenge for diagnostic. *Dtsch Med Wochenschr*, 2012; 137: 1505–9
14. Zafrani ES, Pinnaudeau Y, Dhumeaux D: Drug induced vascular lesions of the liver. *Arch Intern Med.*, 1983; 143: 495–502
15. Gaiani S, Volpe L, Piscaglia F i wsp.: Vascularity of liver tumors and recent advances in Doppler Ultrasound. *J Hepatol*, 2001; 34: 474–83
16. Wicherts DA, De Haas Sebagh M i wsp.: Regenerative nodular hyperplasia of the liver related to chemotherapy: impact on outcome of liver surgery for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol*, 2011; 18(3): 659–69

MEDICAL SCIENCE
R E V I E W
Medical Journal for Continuous Education

Varia

Autoprzeciwciała w hepatologii

Autoantibodies in hepatology

Bożena Cukrowska¹, Małgorzata Woźniak², Joanna Cielecka-Kuszyk¹, Marek Wojnarowski²

¹ Zakład Patologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

² Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

Summary: Autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cirrhosis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC) are the most common liver autoimmune diseases. Autoantibody detection is a major diagnostic tool in these diseases. Presence of autoantibodies is helpful in establishing the diagnosis and the levels of some autoantibodies correlate with severity of the disease thus they may be used as prognostic factors. The paper presents the mechanism of autoantibodies formation, methods of their detection and the role of autoantibodies in AIH, PBC and PSC.

Słowa kluczowe: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby • pierwotna marskość wątroby • pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych • autoprzeciwciała • ANA • SMA • AMA

Key words: autoimmune hepatitis • primary biliary cirrhosis • primary sclerosing cholangitis • autoantibodies • ANA • SMA • AMA

Adres do korespondencji: Bożena Cukrowska, Zakład Patologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Aleja Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, Polska, e-mail: b.cukrowska@czd.pl

Wstęp

Wraz z rozwojem medycyny obserwujemy wyraźny postęp w diagnostyce i terapii chorób wątroby. Zarówno znany czynnik etiologiczny, jak i wyjaśniona patogenezą stanowią podstawę do skutecznej terapii, jednak nie wszystkie jednostki chorobowe nawet na tym etapie wiedzy są jasno zdefiniowane. Dlatego wciąż poszukuje się nowych kryteriów diagnostycznych dla uściślenia i ujednolicenia rozpoznania, a tym samym optymalizacji leczenia i możliwości prognozowania przebiegu choroby i rokowania.

W hepatologii wyróżnia się szereg chorób o podłożu autoimmunizacyjnym, w których dochodzi do powstania krążących autoprzeciwciał obecnych w krwi obwodowej pacjentów. Do najczęściej spotykanych należą: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (ang. *autoimmune hepatitis* – AIH), pierwotna marskość żółciowa wątroby (ang. *primary biliary cirrhosis* – PBC), pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. *primary sclerosing cholangitis* – PSC). Od lat sześćdziesiątych zaczęto baczniej zwracać uwagę na związek nowo odkrywanych autoprzeciwciał z chorobami wątroby [1].

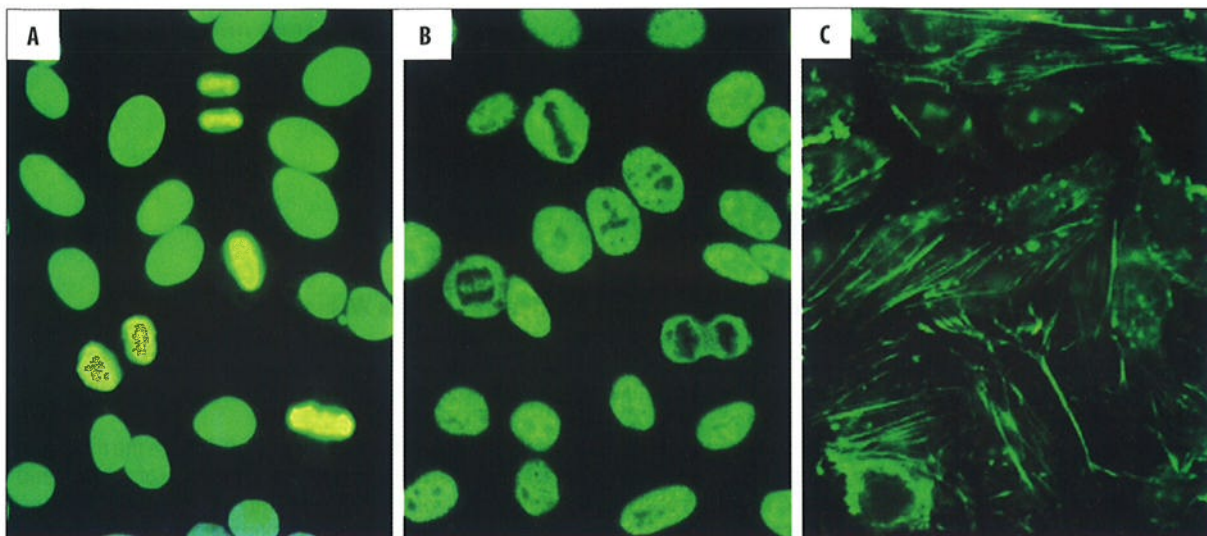
Ocena autoprzeciwciał w surowicy krwi chorych stanowi podstawowe narzędzie w diagnostyce różnicowej autoimmunizacyjnych chorób wątroby. Niektóre z autoprzeciwciał korelują ze stanem klinicznym pacjenta i mają znaczenie prognostyczne [2]. Obecność autoprzeciwciał jest przede wszystkim związana z procesami autoimmunizacji, ale może być również następstwem przewlekłych infekcji (np. przewlekłego zapalenia wątroby wywołanego wirusami HBV, HCV, HDV)

oraz działania leków lub innych czynników hepatotoksycznych, dlatego postawienie diagnozy z wykorzystaniem badań serologicznych wymaga kompleksowej analizy dotychczasowego przebiegu choroby.

W pracy szczegółowo scharakteryzowano autoprzeciwciała występujące w autoimmunizacyjnych chorobach wątroby oraz przedstawiono algorytm postępowania diagnostycznego z uwzględnieniem różnych metod badawczych.

Mechanizm powstawania autoprzeciwciał

Podobnie jak w innych schorzeniach o podłożu autoimmunizacyjnym, patogenezą powstawania autoprzeciwciał w autoimmunizacyjnych chorobach wątroby, związana jest z niekontrolowaną aktywacją limfocytów T CD4 pozytywnych (tzw. pomocniczych limfocytów Th) u osób wykazujących predyspozycje genetyczne [3]. W rozwoju chorób autoimmunizacyjnych ryzyko genetyczne związane jest przede wszystkim z genami kodującymi antygeny zgodności tkankowej MHC (ang. *major histocompatibility complex*). U chorych na AIH i PSC częściej stwierdza się obecność cząsteczek DR3, DR4 należących do HLA klasy II [4]. Cząsteczki HLA obecne na powierzchni limfocytów Th biorą udział w prezentacji antygenu limfocytom B. Aktywowane limfocyty Th prezentując autoantypogen limfocytom B pobudzają je do produkcji autoprzeciwciał. W AIH docelowymi autoantygenami są białka komórki wątrobowej, natomiast w PBC i PSC – białka zlokalizowane w przewodach żółciowych. W chorobach autoimmunizacyjnych dochodzi również do aktywacji komórek odpowiedzialnych za zmiany zapalne obserwowane



Rycina 1. Ocena przeciwciał u pacjentów z AIH metodą immunofluorescencji pośredniej na komórkach Hep-2. (A) – przeciwciała ANA – wzór fluorescencji homogennej, (B) – przeciwciała ANA – wzór fluorescencji ziarnistej, (C) – przeciwciała przeciw F-aktynie (AAA).

w badaniach histopatologicznych, takich jak obecność cytotoksycznych limfocytów CD8 pozytywnych i komórek NK.

Mechanizm aktywacji procesów autoimmunizacyjnych nie jest do końca poznany. Uważa się, że dużą rolę odgrywają procesy zaburzenia tolerancji immunologicznej, związane z nieprawidłową funkcją tzw. supresyjnych limfocytów T regulujących odpowiedź immunologiczną na antygeny [5]. Czynniki inicjującymi rozwój autoimmunizacji mogą być zakażenia wirusowe lub bakteryjne, wywołujące zjawisko mimikry antygenowej (tj. upodobnienia się do autoantygenów) oraz toksyny, które uszkodzając wątrobę ujawniają nowe autoantygeny i wywołują reakcję immunologiczną.

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby

AIH jest chorobą o nadal nie do końca poznanej etiologii. Przewlekły proces zapalny wywołany jest zaburzeniami immunoregulacji. W klasycznej postaci dominuje haplotyp HLA A1 B8 DR3 lub DR4. Choroba ma niekorzystne rokowanie i nie leczona szybko prowadzi do włóknienia, marskości i rozwoju nadciśnienia wrotnego oraz niewydolności narządu [4]. Histologicznie charakteryzuje się naciekiem limfocytarnym i plazmocytnym w przestrzeniach wrotnych z obrazem tzw. „martwicy kęsowej”, biochemicznie – podwyższonym poziomem gamma-globulin i selektywnie IgG, serologicznie – obecnością krążących w surowicy autoprzeciwciał. Występuje u osób predysponowanych genetycznie, głównie u płci żeńskiej. Cechuje się na ogół dobrą odpowiedzią na leczenie immunosupresyjne, które powinno być włączone natychmiast po postawieniu diagnozy. W AIH wykrywa się obecność wielu rodzajów autoprzeciwciał [2,6]:

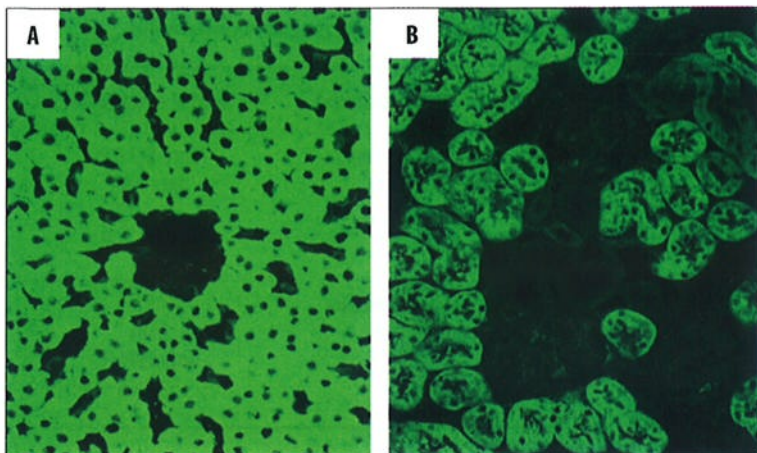
– ANA – przeciwciała przeciwjądrowe (ang. *antinuclear antibodies*) jako jedyny marker AIH stwierdzane są u około 9–14% pacjentów, częściej towarzyszą SMA. Występują głównie w klasie IgG. ANA obserwowane w AIH skierowane są przeciwko różnorodnym autoantygenom wchodzącym w skład jądra komórkowego: chromatynie (DNA, histonom), rybonukleoproteinom, kompleksom rybonukleinowym. Do chwili obecnej nie zidentyfikowano swistego dla AIH autoantygeny jądrowego, dlatego też podstawową techniką

detekcji ANA w AIH pozostaje immunofluorescencja pośrednia (ang. *indirect immunofluorescence – IIF*) z wykorzystaniem komórek Hep-2 (Rycina1). Przeciwciała ANA nie są swoiste dla AIH, gdyż występują w przebiegu innych chorób wątroby (PBC, przewlekłe infekcje, uszkodzenia poalkoholowe i lekowe) oraz w chorobach autoimmunizacyjnych niezwiązanych z hepatologią (np. choroby reumatoidalne).

– SMA – przeciwciała przeciw mięśniom gładkim (ang. *smooth muscle antibodies*) stwierdzano u 86–91% pacjentów z AIH typu 1, skierowane są przeciw aktynie i komponentom nieaktywnym (mioaktyna, tubulina, vimentyna, desmina, selektyna). Przeciwciała przeciwyaktynowe (ang. *anti-actin antibodies – AAA*) są bardziej swoistym markerem serologicznym dla AIH niż tradycyjne SMA. Są one skierowane przeciw spolimeryzowanym łańcuchom aktyny F, występują głównie u chorych w młodszym wieku. Pacjenci z AAA gorzej odpowiadają na terapię, mają więcej nawrotów, powikłań leczenia i szybciej wymagają kwalifikacji do transplantacji wątroby [7]. SMA pojawiają się w innych chorobach wątroby (najczęściej w niskich mianach), głównie w przewlekłych zapaleniach wywołanych wirusem HBV i HCV, niealkoholowych stłuszczeniach oraz polekowych i poalkoholowych uszkodzeniach, ale w takich przypadkach SMA nie reagują z F-aktyną [8]. Przeciwciała przeciwko F-aktynie mogą występować w chorobach niezwiązanych z wątrobą, np. u chorych na celiakię [9].

Obecność obu przeciwciał ANA i SMA stanowi swoisty marker AIH typu 1 (pozytywna wartość predykcyjna dla obu przeciwciał wynosi 97%).

– p-ANCA – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. *perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody*). Typowe przeciwciała p-ANCA występują u pacjentów z zapaleniem naczyń lub kłębków nerkowych i reagują z enzymem zlokalizowanym w cytoplazmie neutrofilu – mieloperoksydazą. U pacjentów z AIH mogą występować tzw. atypowe p-ANCA dające charakterystyczny obraz okołojądrowego świecenia w metodzie IIF. Przez wiele lat nie potrafiono określić rodzaju białek, z którymi reagują atypowe p-ANCA, wiadomo jednak było, że białka te znajdują się nie w cytoplazmie



Rycina 2. Ocena przeciwciał LKM-1 u pacjentów z AIH metodą immunofluorescencji pośredniej. (A) – świecenie mikrosomów komórek wątroby szczura, (B) – świecenie mikrosomów kanalików bliższych nerki szczura.

neutrofili, ale w błonie jądrowej, dlatego też często dla tego rodzaju autoprzeciwciał używa się określenia przeciwciała przeciwko jądom neutrofili – ANNA (ang. *anti-neutrophil nuclear antibodies*). W 2010 roku odkryto nowy autoantygenu dla atypowych p-ANCA – beta-tubulinę izotyp 5 [10]. Atypowe p-ANCA skierowane przeciwko beta-tubulinie krzyżowo reagują z białkiem bakteryjnym – FtsZ, co według autorów tego odkrycia wskazuje na znaczenie mikrobioty jelitowej w aktywacji procesów autoimmunizacji w AIH. Atypowe p-ANCA, które pierwotnie były uznawane za autoprzeciwiactwa występujące w PSC mogą być jedynymi, które stwierdza się u chorych z AIH typu 1 (dawniej u tych chorych rozpoznawano kryptogenne AIH).

– Anty-LKM – przeciwciała przeciw mikrosomom komórek nerkowych i wątrobowych (ang. *liver/kidney microsome antibodies*), biorąc pod uwagę typ immunofluorescencji dzielimy na 3 rodzaje: anty-LKM-1, anty-LKM-2, anty-LKM-3 [11]. W AIH znajdowane są przeciwciała anty-LKM-1 i anty-LKM-3 [12]. Przeciwciała anty-LKM-2 stwierdzane są u chorych ze zmianami polekowymi w wątrobie (halotan, dihydralazyna, kwas tienyloowy, ticrynafen). Przeciwciała anty-LKM-1 reagują z cytochromem P450 o ściśle określonej sekwencji aminokwasów – izoformą 2D6 (CYP 2D6). Mutacja w genie CYP 2D6 może tłumaczyć odpowiedź autoimmunizacyjną [13]. CYP 2D6 zlokalizowany jest w hepatocytach i komórkach bliższych kanalików nerkowych, dając typowy obraz świecenia w IIF (Rycina 2). Przeciwciała anty-LKM-1 pomimo, że są swoiste dla AIH typu 2 mogą pojawiać się u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby wywołane HCV (częstość występowania 0–10%). Przeciwciała anty-LKM-3, reagujące z urydynodifosfoglukuronilofosfatazą UGT cytochromu P450 1 A2 opisane u chorych z AIH typu 2, występują również u 10–15% pacjentów z HBV/HDV.

– Przeciwciała anty-LC1 – przeciwciała przeciwcytosolowe (ang. *anti-liver cytosol antibodies*) występują u około 30% pacjentów z AIH typu 2 i rozpoznają 60kD polipeptyd zawarty w cytoplazmie hepatocytów. Antygen dla przeciwciał anty-LC1 stanowi formimino transferaza cyklodeaminazowa. Jako jedne z nielicznych, przeciwciała anty-LC1 są narządowo swoiste. Ich obecność może wskazywać na cięższy przebieg choroby i szybszą progresję do marskości [14]. Występują jako jedyny marker lub łącznie z przeciwciałami anty-LKM-1. Izolowane częściej spotykane są w populacji dziecięcej.

– Przeciwciała anty-SLA/LP – przeciwciała przeciw rozpuszczalnym antygenom komórek wątrobowych i przeciw antygenom trzustki (ang. *anti-soluble liver antigen/liver pancreas antibodies*) reagują z białkiem enzymatycznym zbudowanym z 422 aminokwasów, które odpowiada za wbudowywanie selenocysteiny do łańcuchów polipeptydowych. Mogą występować zarówno w typie 1 (22%), jak i w 2 (44%) AIH [15]. Są wysoce swoiste (w 99% występują jedynie wśród chorych na AIH). Mają duże znaczenie prognostyczne, bowiem ich obecność wskazuje na cięższy przebieg choroby, związany zazwyczaj z brakiem odpowiedzi na leczenie oraz licznymi nawrotami po odstawieniu glikokortykoterapii.

– Przeciwciała anty-ASGPR – skierowane są przeciwko receptorowi asialoglikoproteinowemu (ang. *anti-asialoglycoprotein receptor antibodies*), obecnemu na błonie komórkowej hepatocytów [16]. Receptor ASGPR odpowiada za wychwyt, transport i prezentację antygenów. Autoprzeciwciała anty-ASGPR w klasie IgG2 występują u około 80–90% pacjentów z AIH. Spotykane są również w wirusowych chorobach wątroby w klasie IgG4. Stężenie przeciwciał koreluje z aktywnością choroby. W okresie remisji często obserwuje się ich zanik w surowicy. Mimo to ocena przeciwciał anty-ASGPR nie jest rutynowo wykonywana, gdyż metody ich oznaczania są niewystarczająco wystandaryzowane.

Dla postawienia diagnozy AIH u pacjentów dorosłych niezbędne jest stwierdzenie obecności autoprzeciwciał w wysokim mianie, najczęściej >1:80 [17]. U dzieci zdrowych lub chorych na inne choroby bardzo rzadko stwierdza się dodatnie przeciwciała, dlatego do rozpoznania AIH wystarczy niskie miano 1:20. Choć rola jaką autoprzeciwciała odgrywają w patogeniezie chorób autoimmunizacyjnych wątroby nie jest do końca wyjaśniona, od dawna sugerowano, iż klasyfikacja AIH powinna się opierać na różnicach immunoserologicznych. Podział AIH w zależności od obecnych w surowicy przeciwciał przeciwtkankowych został zaproponowany przez Homberga [18]. Ocena autoprzeciwciał pozwala na wyróżnienie 2 głównych typów AIH (Tabela 1):

- TYP 1 – klasyczna postać AIH; stanowi około 80% przypadków i charakteryzuje się obecnością ANA i/lub SMA, rzadziej AAA, anty-SLA/LP, p-ANCA. Często towarzyszy jej haplotyp HLA A1 B8 DR3 lub DR4,
- TYP 2 – wiąże się z obecnością przeciwciał anty-LKM-1 (90%) i/lub anty-LC1 (29%). Występuje głównie u młodszych pacjentów. W przeciwieństwie do typu 1 predyspozycja genetyczna nie została zdefiniowana.

Tabela 1. Typy AIH wyodrębnione na podstawie obecności autoprzeciwciał w surowicy krwi.

Typ AIH	Autoprzeciwciała podstawowe	Inne autoprzeciwciała
AIH typu 1	ANA SMA	p-ANCA anty-SLA/LP anty-ASGPR
AIH typu 2	anty-LKM-1 anty-LC-1	anty-LKM-3 anty-SLA/LP anty-ASGPR

Oprócz wymienionych typów AIH, występuje także tzw. kryptogenne lub inaczej seronegatywne zapalenie wątroby. Określenie to odnosi się do pacjentów z przewlekłym nie wirusowym zapaleniem wątroby, spełniających kryteria dla AIH, u których nie stwierdza się charakterystycznych autoprzeciwciał [19]. Objawy kliniczne, halotyp HLA, dobra odpowiedź na glikokortykosteroidy wskazują, iż jest to autoimmunizacyjna choroba wątroby. Porównując chorych z obecnymi autoprzeciwciałami i bez nich nie stwierdzono istotnych różnic w przebiegu choroby, jej aktywności, odpowiedzi na terapię i rokowanie. Tak więc brak przeciwciał w surowicy pacjentów z klinicznymi, biochemicznymi i histopatologicznymi cechami AIH nie powinien stanowić podstaw do zaniechania leczenia. Badania długofalowe dowiodły, że u niektórych pacjentów autoprzeciwciała pojawiają się w późniejszym okresie choroby.

Obserwacje własne prowadzono u 121 pacjentów z AIH leczonych w Instytucie – „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” [20]. U wszystkich stwierdzono obecność autoprzeciwciał w surowicy. U 100 pacjentów rozpoznano typ 1 (55% ANA, 83% SMA), u 21 – typ 2 (86% LKM1, 23% LC1). Podobnie jak w danych literaturowych większość pacjentów wykazywała wysokie miana >1:640 w badaniu wstępnym [21]. Wyższy odsetek pacjentów z bardzo wysokimi mianami w chwili rozpoznania obserwowano w typie 2. W piśmiennictwie stwierdzono korelację między stężeniem autoprzeciwciał a aktywnością choroby w zakresie badań biochemicznych, jak i histopatologicznych [2,22]. Najczęściej ich miano obniża się po włączeniu leczenia a zanikowi autoprzeciwciał w surowicy towarzyszy znaczna poprawa w testach laboratoryjnych oraz w badaniu histopatologicznym. Jednak zanik autoprzeciwciał u chorych na AIH jest rzadko obserwowany i nie jest jednoznaczny z trwałym wyzdrowieniem [23]. W materiale własnym nie stwierdzono jednoznacznej korelacji pomiędzy wynikami badań biochemicznych a mianem przeciwciał przeciwtkankowych. Kontrolne badania serologiczne u naszych pacjentów po okresie 25±14 miesięcy wykonano u 78% chorych z typem 1 i 85% z typem 2. Obserwowaliśmy obniżenie, wzrost, jak i brak zmian w zakresie miana przeciwciał. Stwierdzano zanikanie jednych i pojawianie się innych u tych samych pacjentów. Nie obserwowano całkowitego braku przeciwciał u żadnego pacjenta. Nie wykryto znamienych statystycznie różnic w zakresie objawów, badań biochemicznych i histopatologicznych w zależności od rodzaju autoprzeciwciał. Należy jednak zaznaczyć, iż nie badano przeciwciał ogólnie uznanych za mające znaczenie prognostyczne (Tabela 2).

Tabela 2. Znaczenie rokownicze autoprzeciwciał w AIH.

Znaczenie autoprzeciwciał	Rodzaj przeciwciał
Przeciwciała o znaczeniu prognostycznym	anty-SLA/LP anty-AAA anty-LC1 anty-ASGPR
Przeciwciała bez znaczenia prognostycznego	ANA SMA anty-LKM-1 p-ANCA

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

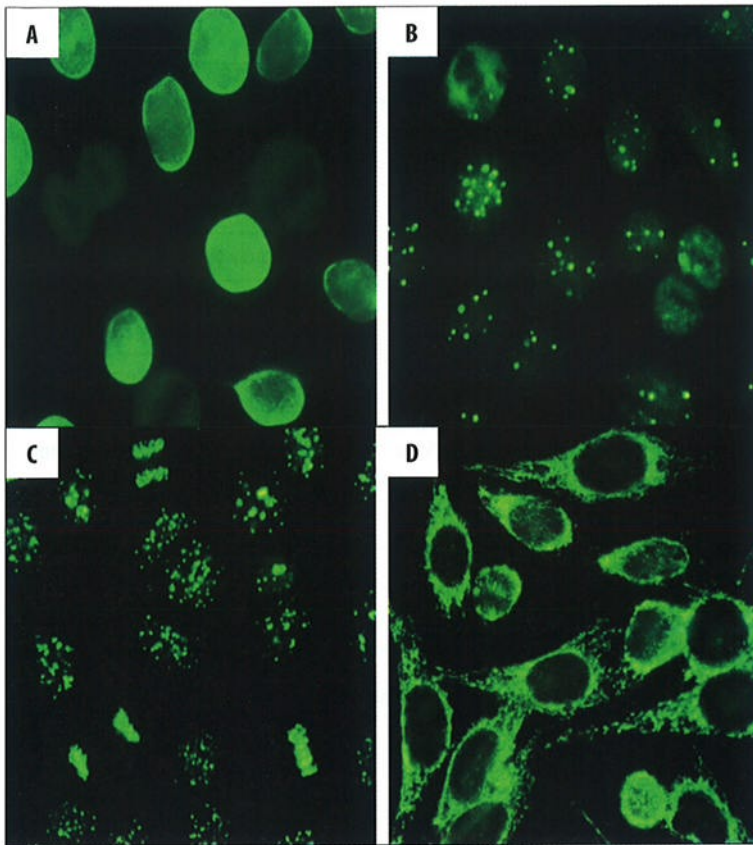
PSC to przewlekłe schorzenie wątroby charakteryzujące się zapaleniem, włóknieniem oraz tworzeniem zmian o typie przewężeń wewnątrz i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych z następową cholestazą, rozwojem marskości i nadciśnienia wrotnego [24]. Nacieki zapalne mają charakter polimorficzny, jednak w przypadku zajęcia drobnych przewodów żółciowych obserwuje się także nacieki limfocytarno-plazmatyczno-komórkowe i typowe tzw. cebulkowate koncentryczne włóknienie wokół przewodów żółciowych doprowadzające do duktopenii i przebudowy marskiej narządu. U 6% chorych występuje także szczególna postać PSC, w której zwężenie przewodów żółciowych dotyczy drobnych przewodników żółciowych (ang. *small duct PSC*).

PSC jest chorobą rzadko występującą, częściej dotyczy płci męskiej. Początkowo przebiega bezobjawowo i wykrywana jest przypadkowo lub diagnoza stawiana jest w zaawansowanym stadium. Istotną rolę w patogenezie choroby odgrywają zaburzenia immunoregulacji i predyspozycja genetyczna. Częściej obserwuje się u chorych występowanie haplotypu HLA A1 B8 DR3, DR4, a obecność autoprzeciwciał potwierdza autoimmunizacyjną patogenezę choroby.

W PSC najczęściej opisywane są p-ANCA z charakterystycznym okołojądrowym typem świecenia [25]. Stwierdza się je w 26–90% przypadków. Cechuje je jednak niska swoistość, gdyż obecne są w innych schorzeniach wątroby (AIH typu 1, przewlekłe zapalenie wątroby wywołane wirusami HBV, HCV) oraz chorobach niezwiązanych z hepatologią (np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego). W PSC wykrywa się również inne autoprzeciwciała, ale serologiczne kryteria rozpoznawcze dla tej jednostki chorobowej są o wiele mniej przydatne niż w PBC lub AIH. W surowicy chorych z PSC możemy stwierdzić ANA lub SMA, mają one wówczas niskie miana. Ze względu na ograniczoną przydatność diagnostyczną autoprzeciwciał w PSC, główna rola w postawieniu diagnozy przypada badaniom obrazowym (MRCP, ECPW).

Pierwotna żółciowa marskość wątroby

PBC jest przewlekłą postępującą cholestazyczną chorobą wątroby o podłożu autoimmunizacyjnym, która rozwija się głównie u kobiet (90%) w wieku 30–60 lat [26]. Często towarzyszy jej haplotyp HLA DR3 i DR8 oraz DRB1 0801, DR 11, co zwiększa ryzyko współwystępowania innych chorób z autoagresji. Choroba nie występuje u dzieci [27]. Proces



Rycina 3. Ocena przeciwciał ANA i AMA u pacjentów z PBC metodą immunofluorescencji pośredniej na komórkach Hep-2. (A) – świecenie okołojądrowe, (B) – ziarnistości jądrowe (nuclear dots), (C) – centromery, (D) – AMA.

zapalny prowadzi do destrukcji nabłonka wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych, włókienia i marskości naczyniowej. Klinicznie manifestuje się cholestazą i świądem. Początkowy okres może być bezobjawowy, wówczas niepokoić może przewlekłe osłabienie a choroba wykrywana jest przypadkowo. Za rozpoznanie pewne uznaje się spełnienie 3 kryteriów z poniższych, a za rozpoznanie prawdopodobne spełnienie 2 kryteriów:

1. Objawy kliniczne lub biochemiczne cechy zespołu cholestazycznego (wzrost FA, wzrost GGTP) utrzymujące się co najmniej 6 miesięcy;
2. Obecność autoprzeciwciał AMA lub anty-Sp100 i anty-Gp210;
3. Charakterystyczny obraz histopatologiczny.

Najistotniejsze znaczenie w diagnostyce ma stwierdzenie obecności przeciwciał przeciwmitochondrialnych. Obecnie nie ma bezwzględnej konieczności wykonywania biopsji wątroby [26]. W PBC jest ona wskazana tylko w sytuacjach wątpliwych.

AMA – przeciwciała przeciwmitochondrialne (ang. *anti-mitochondrial antibodies*) skierowane są przeciwko białkom enzymatycznym zlokalizowanym w mitochondriach. Obecnie wyróżniamy 9 typów AMA (od M1 do M9) [28]. Najbardziej swoiste dla PBC, występujące u ok. 95% chorych są przeciwciała AMA-M2. Antygen, przeciwko któremu powstają AMA-M2 ma złożoną budowę [29]. Zawiera kompleks podjednostek dehydrogenaz, głównie podjednostki E2 dehydrogenazy 2-oksy kwasu liponowego (PDH-E2). Inne zidentyfikowane autoantygeny AMA-M2 to podjednostka E2 dehydrogenazy rozgałęzionych alfa ketokwasów (ang. *Branched-Chain OksoAcid Dehydrogenase Complex – BCOADC-E2*) oraz dehydrogenazy alfa-ketoglutaranu

(ang. *Oksyglutarate Dehydrogenase Complex – OGDC-E2*). W PBC wykrywane są również AMA-M4, AMA-M8 i AMA-M9 reagujące z innymi autoantygenami mitochondrialnymi, ale nie są one tak czułe (występują u 35–85% chorych) i swoiste (wykrywane są również u chorych na AIH i polekowe zapalenie wątroby).

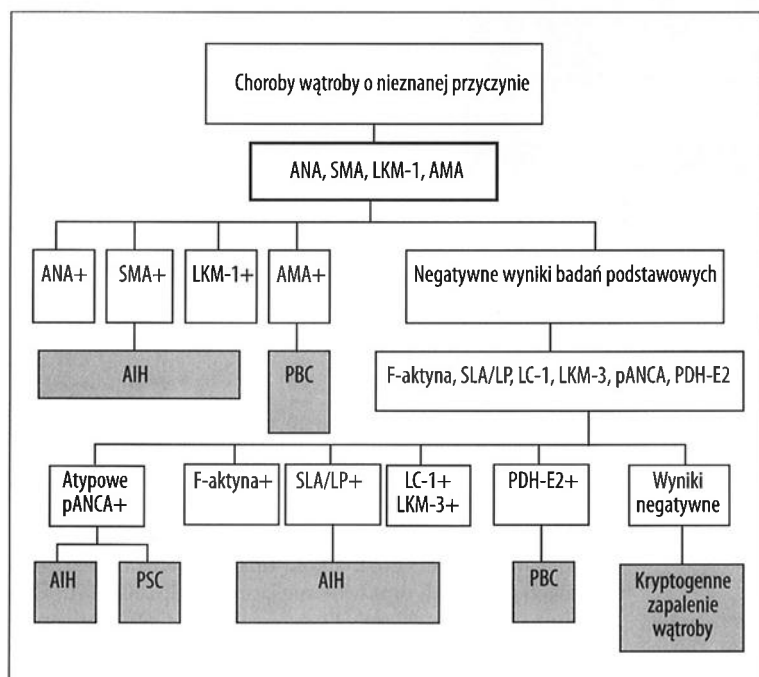
Dość często oprócz przeciwciał AMA w surowicy chorych na PBC występują przeciwciała ANA (Rycina 3) [30,31]. W odróżnieniu od ANA obecnych w AIH typu 1, autoantygeny jądrowe reagujące z ANA w PBC są szczegółowo scharakteryzowane (Tabela 3). Wysoce swoiste dla PBC są przeciwciała skierowane przeciwko białkom zlokalizowanym w ziarnistościach jądrowych oraz w błonie jądrowej: Sp100, PML, LBR (ang. *Lamin B receptor*). Przeciwciała anty-Gp210, anty-p62, anty-Ro-52 i anty-centromerowe mają związek z cięższym przebiegiem klinicznym oraz gorszym rokowaniem [32]. Ocena przeciwciał ANA ma szczególnie ważne znaczenie diagnostyczne w przypadku pacjentów, u których nie stwierdza się AMA (PBC AMA-negatywny). Brak AMA obserwuje się u ok. 5% chorych na PBC. Są to tzw. seronegatywne PBC. Ze względu na obecność u tych pacjentów przeciwciał ANA lub SMA taką postać określa się szerszym mianem – autoimmunizacyjnego zapalenia dróg żółciowych (ang. *autoimmune cholangitis*). W PBC bez AMA, jak i z AMA naturalny przebieg choroby, odpowiedź na leczenie są podobne [33].

Metody detekcji autoprzeciwciał w autoimmunizacyjnych chorobach wątroby oraz algorytm postępowania

Pierwszoplanowym badaniem serologicznym w diagnostyce autoimmunizacyjnych chorób wątroby jest ocena obecności

Tabela 3. Charakterystyka przeciwciał przeciwjądrowych występujących w PBC.

Typ immunofluorescencji/ lokalizacja autoantygenu	Autoantygen	Częstość występowania	Znaczenie diagnostyczne
Ziarnistości jądrowe (ang. <i>nuclear dots</i>)/jądro	Sp100	25%	Wysoce swoiste
	PML	19%	Wysoce swoiste
	Sp140	15%	Współwystępuje z Sp100 i PML
Ziarnisty/jądro	Ro-52	27–32%	Związek z cięższym przebiegiem klinicznym, gorsze rokowanie
Okółojądrowy/błona jądrowa	Gp210	25%	Związek z cięższym przebiegiem klinicznym, gorsze rokowanie
	p62	30–55%	Związek z cięższym przebiegiem klinicznym, gorsze rokowanie
	LBR	2–6%	Wysoce swoiste
Cetromerowy/centromery	CENP-A CENP-B CENP-C	30%	Związek z nadciśnieniem wrotnym

Rycina 4. Algorytm oceny autoprzeciwciał w autoimmunizacyjnych chorobach wątroby [2].

w surowicy następujących autoprzeciwciał: ANA, SMA, anti-LKM-1 i AMA. Metodą z wyboru jest technika IIF. Do oceny ANA wykorzystujemy komórki Hep-2, natomiast SMA, anti-LKM-1 i AMA wykrywamy na nieutrwalonych skrawkach żóładka, nerki i wątroby szczura. Zgodnie z rekomendacjami IAHG (ang. *International Autoimmune Hepatitis Group*) początkowe rozcieńczenie surowicy u osób dorosłych powinno wynosić 1:40, natomiast u dzieci 1:20 dla ANA i SMA, a nawet 1:10 dla przeciwciał anti-LKM-1 [2].

Przeciwciała SMA dają charakterystyczny wzór świecenia w mikroskopie fluorescencyjnym, określane jako świecenie mięśniówki naczyń (ang. *vessels* – V), świecenie kłębuszków nerkowych (ang. *glomeruli* – G) lub świecenie wokół kanalików nerkowych (ang. *tubules* – T). Charakterystyczny dla

AIH wzór świecenia to VG lub VGT (wzór VGT koresponduje z przeciwciałami anti-F-aktynowymi). Przeciwciała przeciwko F-aktynie widoczne są również na komórkach Hep-2 w postaci drobnych włókienek w cytoplazmie (Rycina 1). Wzór świecenia ANA typowy dla AIH jest homogenny lub ziarnisty (Rycina 1). W PBC przeciwciała ANA wykazują świecenie okółojądrowe, centromerowe lub w postaci ziarnistości jądrowych (ang. *nuclear dots*) (Rycina 3). Obecne w surowicy przeciwciała anti-LKM-1 powodują świecenie cytoplazmy hepatocytów oraz kanalików nerkowych bliższych (Rycina 2). Natomiast AMA reagują z hepatocytami, kanalikami nerkowymi bliższymi i dalszymi oraz z cytoplazmą komórek Hep-2 (Rycina 3).

Wynik dodatni uzyskany metodą IIF pozwala na rozpoznanie AIH typu 1 (dodatnie ANA i SMA), AIH typu 2 (dodatnie

przeciwiactwa anty-LKM-1), PBC (dodatknie AMA). Ze względu na trudności interpretacyjne wyników badań, szczególnie w przypadku AMA i przeciwiactwa anty-LKM-1 oraz anty-F-aktynowych (AAA), należy wykonać test potwierdzenia obecności tych przeciwiactw metodą immunoenzymatyczną (ELISA) lub za pomocą immunoblotów. Do identyfikacji przeciwiactwa anty-SLA/LP, anty-LKM-3, anty-PDH-E2/BC. Atypowe p-ANCA oceniane są metodą IIF z wykorzystaniem utrwalonych w formalinie ludzkich granulocytów (do diagnostyki różnicowej z c-ANCA – autoprzeciwiactwami swoistymi dla ziarninaka Wegenera – używa się granulocyty utrwalone w etanolu). Obecnie brak jest innych metod diagnostycznych potwierdzających obecność atypowych p-ANCA. Przeciwiactwa

W przypadku negatywnych wyników uzyskanych metodą IIF należy kontynuować diagnostykę wykonując oznaczenia następujących przeciwiactw: atypowe p-ANCA, anty-F-aktyna, anty-SLA/LP, anty-LKM-3, anty-PDH-E2/BC. Atypowe p-ANCA oceniane są metodą IIF z wykorzystaniem utrwalonych w formalinie ludzkich granulocytów (do diagnostyki różnicowej z c-ANCA – autoprzeciwiactwami swoistymi dla ziarninaka Wegenera – używa się granulocyty utrwalone w etanolu). Obecnie brak jest innych metod diagnostycznych potwierdzających obecność atypowych p-ANCA. Przeciwiactwa

skierowane przeciwko F-aktynie, SLA/LP, LKM-3, PDH-E2 wykrywane są testami ELISA lub immunoblotami. W przypadku podejrzenia PBC AMA-negatywnego należy dodatkowo ocenić obecność przeciwiactwa ANA skierowanych przeciwko swoistym antygenom (np. Sp100, Gp210, p62), optymalnie przy pomocy immunoblotów.

Należy pamiętać, że w PBC autoprzeciwiactwa mające znaczenie diagnostyczne występują w 3 klasach immunoglobulin: IgG, IgM i IgA. Ocena autoprzeciwiactw metodą IIF najczęściej ograniczona jest do klasy IgG. Opisano przypadki chorych na PBC, u których nie wykryto AMA w klasie IgG, ale stwierdzono ich obecność w klasach IgA i IgM (34). Obecnie dostępne są testy ELISA, w których jako antygen używana jest mieszanina rekombinowanych białek mitochondrialnych, a system detekcji pozwala na ocenę przeciwiactw w 3 klasach. W AIH i PSC wykrywamy u chorych autoprzeciwiactwa w klasie IgG.

Algorytm postępowania diagnostycznego w autoimmunizacyjnych chorobach wątroby przedstawiono na Rycinie 4.

Piśmiennictwo:

1. Wittingham S, Irwin J, Mackay IR i wsp.: Smooth muscle autoantibody in "autoimmune" hepatitis. *Gastroenterology*, 1966; 51: 499–505
2. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD i wsp.: Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 2010; 51: 2193–213
3. Bach JF: Autoimmune disease as the loss of active "self-control". *Ann NY Acad Sci*, 2003; 998: 161–77
4. Liberal R, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D: Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011; 25: 653–64
5. Longhi MS, Ma Y, Bogdanos DP i wsp.: Impairment of CD4(+) CD25(+) regulatory T-cells in autoimmune liver disease. *J Hepatol*, 2004; 41: 31–37
6. Bogdanos DP, Mieli-Vergani G, Vergani D: Autoantibodies and their antigens in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis*, 2009; 29: 241–53
7. Zachou K, Oikonomou K, Renaudineau Y i wsp.: Anti- α actinin antibodies as new predictors of response to treatment in autoimmune hepatitis type 1. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012; 35: 116–25
8. Dalekos GN, Zachou K, Liaskos C, Gatselis N: Autoantibodies and defined autoantigens in autoimmune hepatitis: an overview. *Eur J Intern Med*, 2002; 13: 293–303
9. Clemente MG, Musu MP, Troncone R i wsp.: Enterocyte actin autoantibody detection: a new diagnostic tool in celiac disease diagnosis: results of a multicenter study. *Am J Gastroenterol*, 2004; 99: 1551–56
10. Terjung B, Söhne J, Lechtenberg B i wsp.: p-ANCA in autoimmune liver disorders recognise human beta-tubulin isotype 5 and cross-react with microbial protein FtsZ. *Gut*, 2010; 59: 808–16
11. Christen U, Holdener M, Hintermann E: Cytochrom P450 2 D6 as model antigen. *Dig Dis*, 2010; 28: 80–85
12. Mizutani T, Shinoda M, Tanaka Y i wsp.: Autoantibodies against CYP2D6 and other drug-metabolizing enzymes in autoimmune hepatitis type 2. *Drug Metab Rev*, 2005; 37: 235–52
13. Longhi MS, Ma Y, Mieli-Vergani G i wsp.: Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmune*, 2010; 34: 7–14
14. Bridoux-Henno L, Maggiore G, Johanet C i wsp.: Features and outcome of autoimmune hepatitis type 2 presenting with isolated positivity for anti-liver cytosol antibody. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004; 2: 825–30
15. Vitozzi S, Djilali-Saiah I, Lapierre P, Alvarez F: Anti-soluble liver antigen/liver-pancreas (SLA/LP) antibodies in pediatric patients with autoimmune hepatitis. *Autoimmunity*, 2002; 35: 485–92
16. Rigopoulou EI, Roggenbuck D, Smyk DS i wsp.: Asialoglycoprotein receptor (ASGPR) as target autoantigen in liver autoimmunity: lost and found. *Autoimmun Rev*, 2012; 12: 260–69
17. Johnson PJ, McFarlane Ig, Alvarez F i wsp.: Meeting report; International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*, 1993; 18: 998–1005
18. Homborg JC, Abuaf N, Bernard O i wsp.: Chronic active hepatitis associated with anti-liver/kidney microsome antibody type 1: a second type of autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 1987; 7: 1333–39
19. Gassert DJ, Garcia H, Tanaka K, Reinus JF: Corticosteroid-responsive cryptogenic chronic hepatitis: evidence for seronegative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*, 2007; 52: 2433–37
20. Woźniak M, Woynarowski M, Socha J i wsp.: Analiza porównawcza przebiegu klinicznego i rokowania w zależności od typu autoimmunologicznego zapalenia wątroby (AZW) u dzieci. *Gastroenterol Pol*, 2000; 7(Supl.1): 54
21. Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P i wsp.: Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009; 49: 158–64
22. Czaja AJ: Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci*, 2010; 55: 2144–61
23. Makol A, Watt KD, Chowdhary VR: Autoimmune hepatitis: a review of current diagnosis and treatment. *Hepat Res Treat*, 2011; 2011: 390916
24. Silveira MG, Lindor KD: Primary sclerosing cholangitis. *Can J Gastroenterol*, 2008; 22: 689–98
25. Gur H, Shen G, Sutjita M i wsp.: Autoantibody profile of primary sclerosing cholangitis. *Pathobiology*, 1995; 63: 76–82
26. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R i wsp.: Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 2009; 50: 291–308
27. Mieli-Vergani G, Vergani D: Autoimmune paediatric liver disease. *World J Gastroenterol*, 2008; 7: 3360–67
28. Fritzler MJ, Manns MP: Anti-mitochondrial antibodies. *Clin App Immunol Rev*, 2002; 3: 87–113
29. Fussey S, Guest J, James OF i wsp.: Identification and analysis of the major M2 antigens in primary biliary cirrhosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988; 85: 8654–58
30. Neshet G, Margalit R, Ashkenazi YJ: Anti-nuclear envelope antibodies: Clinical associations. *Semin Arthritis Rheum*, 2001; 30: 313–20

31. Miyachi K, Hankins RW, Matsushima H i wsp.: Profile and clinical significance of anti-nuclear envelope antibodies found in patients with primary biliary cirrhosis: a multicenter study. *J Autoimmun*, 2003; 20: 247–54
32. Nakamura M, Kondo H, Mori T i wsp.: Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 2007; 45: 118–27
33. Hirschfield GM, Heathcote EJ: Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis*, 2008; 12: 323–31
34. Tanaka A, Nezu S, Uegaki S i wsp.: The clinical significance of IgA antimitochondrial antibodies in sera and saliva in primary biliary cirrhosis. *Ann NY Acad Sci*, 2007; 1107: 259–70

Przeszczepianie wątroby od żywego dawcy u dzieci – aktualne możliwości w Polsce

Living donor liver transplantation in children – current possibilities in Poland

Marek Szymczak¹, Piotr Kaliciński¹, Dorota Broniszcak¹, Joanna Pawłowska², Marek Krawczyk²,
Waldemar Patkowski²

¹ Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

² Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

³ Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa, Polska

Summary: The lack of organs for transplantation from deceased donor, the necessity of liver transplantation in children with low body weight and improvement of surgical technique, especially liver reduction technique, led to attempt to liver transplantation from living donor (LDLTx). The first living donor liver transplantation in Poland was performed in 1999 in the Children's Memorial Health Institute in Warsaw. The surgery consists of resection of part of the liver from living donor, which in the case of child recipients is usually left lateral segment, and its transplantation to pediatric recipient. Liver transplantation from living donor has become a widely accepted method of liver transplantation, used both in children and in recent years in adults. LDLTx in pediatric patients almost completely replaced the need to reduce the liver from deceased donor. Between 1999–2012 538 liver transplantations were performed in our center including 214 (39.8%) transplantations from living donor. The use of LDLTx has allowed to reduce the waiting time for liver transplantation especially in the smallest children who are the largest group in our center and now deaths of children on the waiting list for liver transplantation are not observed.

Słowa kluczowe: przeszczepianie wątroby • dawcy żyjący

Key words: liver transplantation • living donors

Adres do korespondencji: Marek Szymczak, Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, e-mail: m.szymczak@czd.pl

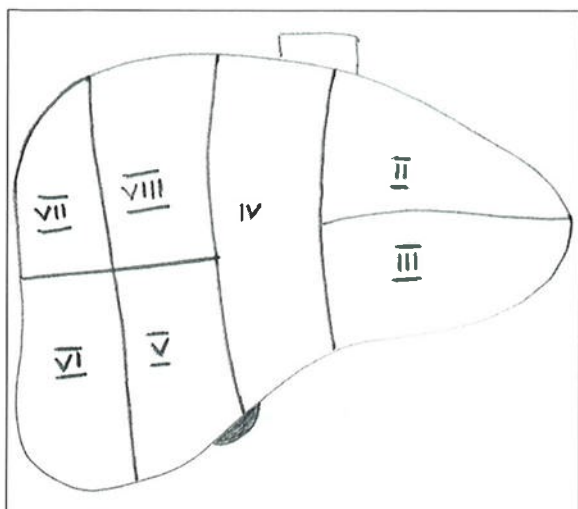
Wstęp

Deficyt narządów do przeszczepienia od dawców zmarłych, zwłaszcza w przypadku konieczności transplantacji wątroby u dzieci z niską masą ciała oraz postęp technik chirurgii wątroby spowodowały podjęcie prób przeszczepienia fragmentu wątroby pobranego od żyjącego dawcy. Pierwsze tego typu przeszczepienie wykonane w 1988 roku przez Silvano Raia w San Paulo w Brazylii zakończyło się niepowodzeniem. Pierwszą udaną transplantację pobranego od żywego dawcy fragmentu wątroby wykonał Russel Strong w Australii w 1989 roku [1,2]. W Polsce pierwsze przeszczepienie fragmentu wątroby od żyjącego spokrewnionego dawcy wykonano w październiku 1999 roku w Instytucie „Pomniku – Centrum Zdrowia Dziecka” (IP CZD) w Warszawie. Dawcą był ojciec dziecka, u którego zespół pod kierownictwem prof. Marka Krawczyka z Kliniki Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pobrał fragment wątroby (II i III segment). Przeszczepienia tego fragmentu biorcy dokonał prof. Piotr Kaliciński w Centrum Zdrowia Dziecka. Obie części zabiegu odbyły się przy współudziale chirurgów z ośrodka w Paryżu (prof. Yann Revillon i dr Olivier Farges).

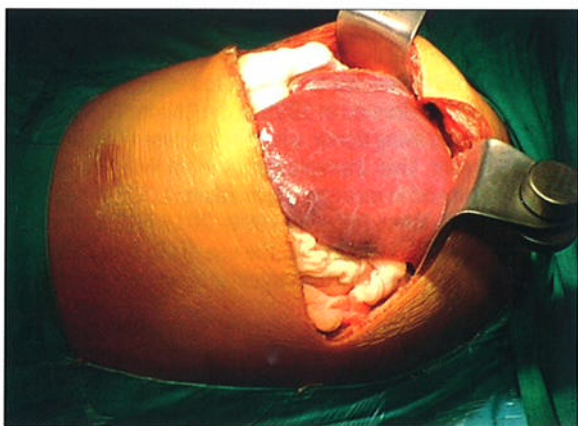
W artykule przedstawiono zasady przeszczepiania wątroby od żyjącego dawcy oraz wieloletnie doświadczenia IP CZD w wykonywaniu tych zabiegów.

Przeszczepienie wątroby od żyjącego dawcy – ogólne zasady

Przed podjęciem decyzji o pobraniu fragmentu wątroby, potencjalny dawca musi być wnikliwie oceniony pod kątem ogólnego ryzyka operacji i znieczulenia, funkcji nerek, serca i wątroby. Badania kwalifikacyjne mają za zadanie ocenę stanu zdrowia dawcy (badania kliniczne, laboratoryjne, wirusologiczne), ocenę psychologiczną oraz anatomiczną wątroby potencjalnego dawcy, w tym w szczególności wielkości i masy narządu, jego unaczynienia i anatomii dróg żółciowych. Obecnie w tym celu wykonywana jest tomografia komputerowa wątroby (angio-TK), na podstawie której określa się objętość poszczególnych segmentów narządu (wolumetria) oraz unaczynienie fragmentu planowanego do pobrania i przeszczepienia. Wszystkie badania kliniczne w tym ocena psychologiczna oraz testy laboratoryjne wykluczają wg. doświadczeń większości ośrodków około 50% potencjalnych żyjących dawców wątroby.



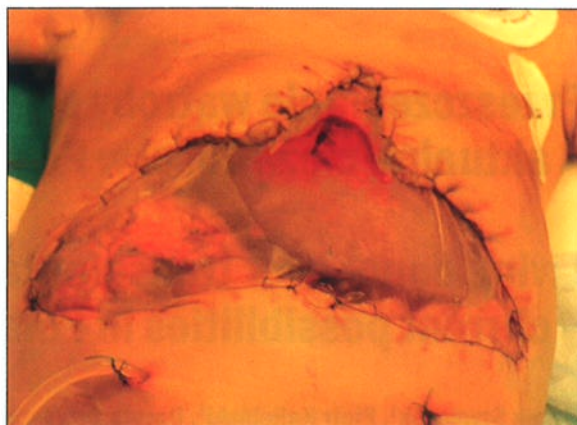
Rycina 1. Schemat podziału segmentarnego wątroby.



Rycina 2. Przeszczepienie fragmentu wątroby od dawcy żyjącego – segmenty II+III.

Operacja dawcy polega na pobraniu odpowiedniej dla biorcy wielkości fragmentu wątroby, co w przypadku biorców dziecięcych oznacza najczęściej pobranie lewego bocznego segmentu (ang. – *left lateral segment – LLS*) tj. II i III segment według podziału Couinaud, lub całego lewego płata wątroby (II, III, IV segment). W wyjątkowych sytuacjach można jeszcze zredukować pobrany fragment do jednego (III) segmentu wątroby [3] (Ryciny 1, 2). Zabieg u dawcy odpowiada elektywnej resekcji lewego bocznego segmentu wątroby z zaopatrującą gałęzią tętnicy wątrobowej, lewą gałęzią żyły wrotnej oraz lewą żyłą wątrobową, a także gałęzią lewego przewodu wątrobowego odciętą poza przewodem drenującym IV segment. Pobrany fragment jest perfundowany płynem konserwującym, a następnie przeszczepiany ortotopowo sposobem „piggy back” z zachowaniem wątrobowego odcinka żyły głównej dolnej, po wcześniejszym usunięciu własnej chorej wątroby biorcy.

Dobór dawcy wymaga oszacowania stosunku masy przeszczepu do masy ciała biorcy (ang. – *graft-to-recipients weight ratio – GRWR*), który powinien zawierać się między 1–4% [4]. Zbyt mały pobrany fragment wątroby może spowodować wystąpienie zespołu małego graftu (ang. – *small for size graft*). W zespole tym zbyt mały graft może nie podjąć funkcji metabolicznych, co skutkuje upośledzoną funkcją przeszczepu, a nawet zgonem pacjenta. W przypadku



Rycina 3. Pozostawione czasowo niezamknięte powłoki jamy brzusznej u dziecka po przeszczepieniu fragmentu wątroby od dawcy żyjącego – w powłoki wszyta siatka wikrylowa.

zbyt dużego graftu (ang. – *large for size graft*) obserwuje się zmniejszenie przepływu przez zbyt duży przeszczepiony fragment wątroby, który może być jednocześnie poddany uciskowi przez powłoki brzuszne [5]. W celu uniknięcia ucisku na przeszczep, konieczne często bywa zastosowanie odroczonego zamknięcia powłok z pozostawieniem niezamkniętej jamy brzusznej na kilka dni, z wszytą jedynie siatką wikrylową (Rycina 3).

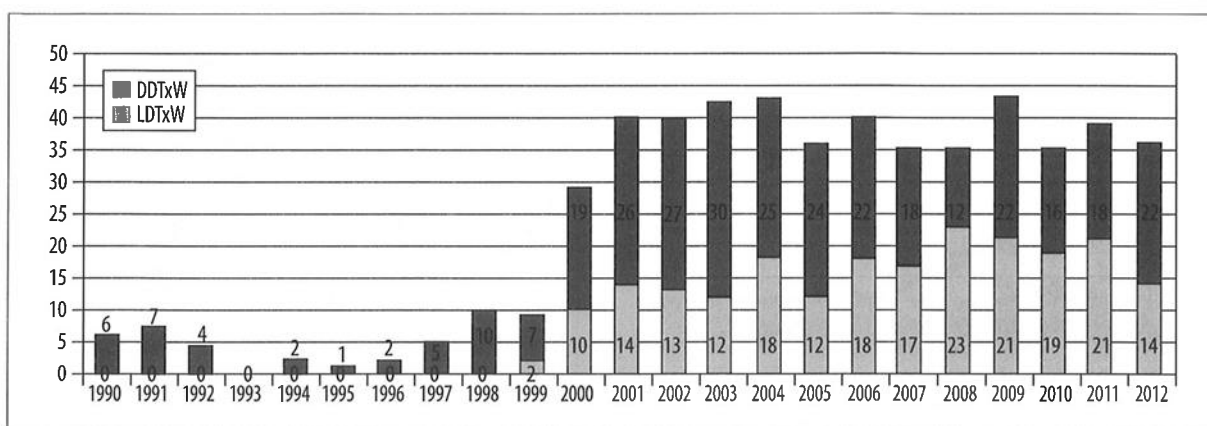
Pobranie i przeszczepienie fragmentu wątroby od żyjącego dawcy stało się powszechnie zaakceptowanym sposobem transplantacji wątroby, stosowanym zarówno u dzieci, jak i w ostatnich latach u dorosłych. Przeszczep rodzinny u dzieci zastąpił niemal całkowicie potrzebę redukcowania narządów pobranych od zmarłych dawców do przeszczepienia. U biorców pediatrycznych o masie ciała poniżej 10 kg, przeszczepienie fragmentu wątroby od żywego dawcy rodzinne stało się często jedyną szansą ratowania życia ze względu na brak odpowiednich dawców zmarłych.

Doświadczenia Centrum Zdrowia Dziecka w przeszczepianiu wątroby od dawcy rodzinnego

IP CZD jest jedynym ośrodkiem pediatrycznym w Polsce, w którym wykonuje się transplantacje narządów u dzieci. W latach 1999–2012 w naszym ośrodku wykonano łącznie 538 transplantacji wątroby w tym 214 przeszczepień fragmentu wątroby pobranego od dawcy żyjącego, co stanowi 39,8% wszystkich transplantacji wątroby u dzieci w IP CZD (Rycina 4). Przeszczepienia od dawcy żywego możliwe są dzięki współpracy z Kliniką Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (kierownik Profesor Marek Krawczyk), gdzie pobierany jest fragment wątroby od dawcy żywego, a następnie przeszczepiany biorcy dziecącemu w IP CZD.

Najczęściej przeszczepiane są dwa boczne segmenty wątroby (II i III segment), tylko w pojedynczych przypadkach prawy płat wątroby. Rodzaj przeszczepionych fragmentów wątroby od dawcy żyjącego przedstawiono w Tabeli 1.

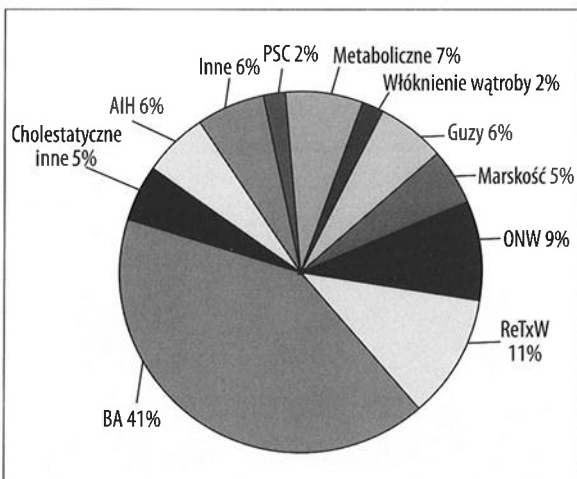
W materiale IP CZD największą grupą chorych kwalifikowanych do transplantacji wątroby stanowią dzieci z przewlekłą niewydolnością wątroby spowodowaną wrodzoną atrezią dróg żółciowych, a więc najczęściej dzieci w wieku poniżej



Rycina 4. Udział przeszczepień od żyjących spokrewnionych dawców w kolejnych latach w IP CZD.

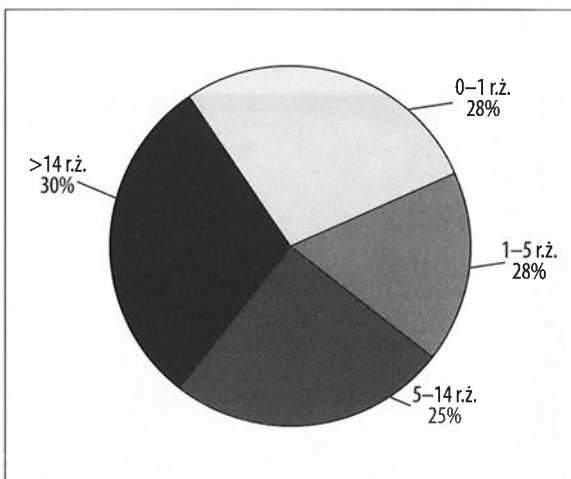
Tabela 1. Rodzaj przeszczepionego fragmentu wątroby od dawcy żyjącego w materiale IP CZD.

Rodzaj przeszczepionego fragmentu wątroby	Liczba pacjentów	% pacjentów
II, III segment	180	84
II, III, IV segment	21	10
III segment	11	5
Prawy płat	2	1
łącznie	214	100



Rycina 5. Wskazania do przeszczepienia wątroby w materiale IP CZD.

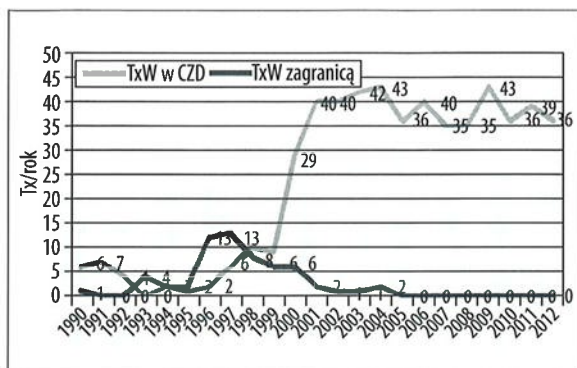
pierwszego roku życia i z masą ciała poniżej 10 kg (Ryciny 5, 6). Do czasu rozpoczęcia programu przeszczepień fragmentu wątroby od dawcy żyjącego, aby ratować te najmniejsze dzieci konieczna była transplantacja zredukowanej wątroby od dawcy zmarłego lub przeszczepienie od dawcy rodzinnego w ośrodku zagranicznym. Od 1999 roku przeszczepienia fragmentu wątroby od dawcy rodzinnego prawie całkowicie zastąpiły konieczność redukowania wątroby pobranej od zmarłych dawców, a liczba wykonanych przeszczepień rodzinnych stawia IP CZD wśród kilku czołowych pediatrycznych ośrodków transplantacyjnych na świecie. W ostatnich 15 latach do minimum zmniejszyła się śmiertelność dzieci w trakcie oczekiwania na transplantację, a obecnie w ośrodku przeszczepia się dzieci z innych krajów gdzie brak jest takich możliwości jak obecnie w Polsce (Ryciny 7, 8).



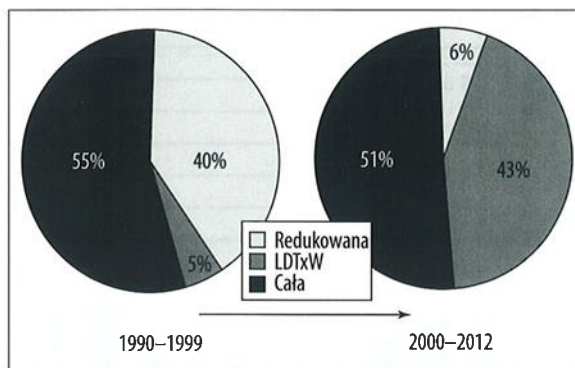
Rycina 6. Wiek biorców przeszczepów wątroby w materiale IP CZD.

Szczególnym wskazaniem do przeszczepienia fragmentu wątroby od żyjącego, spokrewnionego dawcy są sytuacje nagłe. Są to przypadki ostrej niewydolności wątroby (ONW) lub konieczność szybkiej i zaplanowanej w czasie transplantacji w przypadkach nieoperacyjnych guzów wątroby czy zmian naczyniowych w wątrobie (olbrzymie naczyniaki, malformacje naczyniowe) powodujących zaburzenia hemodynamiczne zagrażające życiu dziecka.

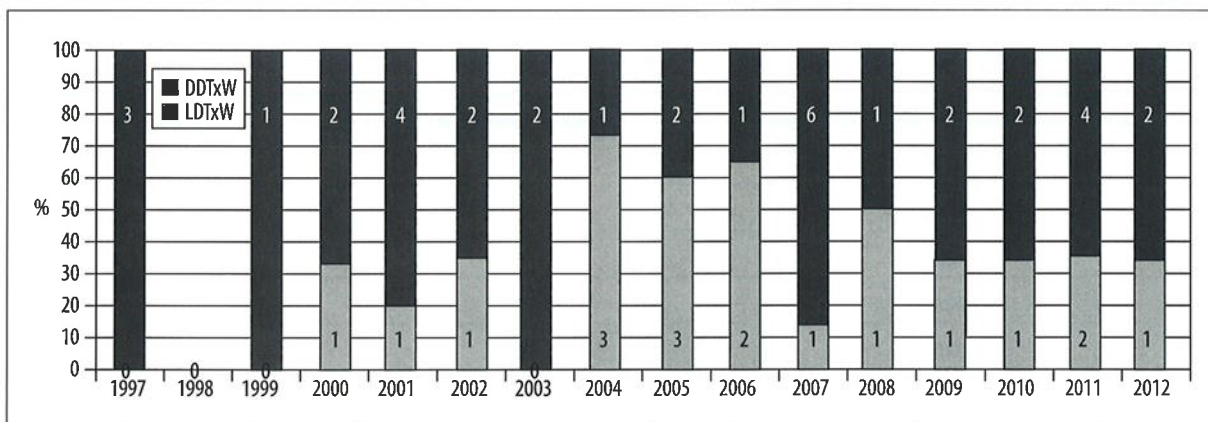
Pierwsze przeszczepienie fragmentu wątroby od żyjącego rodzinnego dawcy pacjentowi z ostrą niewydolnością wątroby zostało wykonane przez Kato w Japonii w 1997 roku. Od tego czasu, zabieg ten stał się alternatywą dla przeszczepu od dawcy zmarłego w przypadku pacjentów z ONW i często jedyną szansą leczenia u najmłodszych dzieci poniżej drugiego



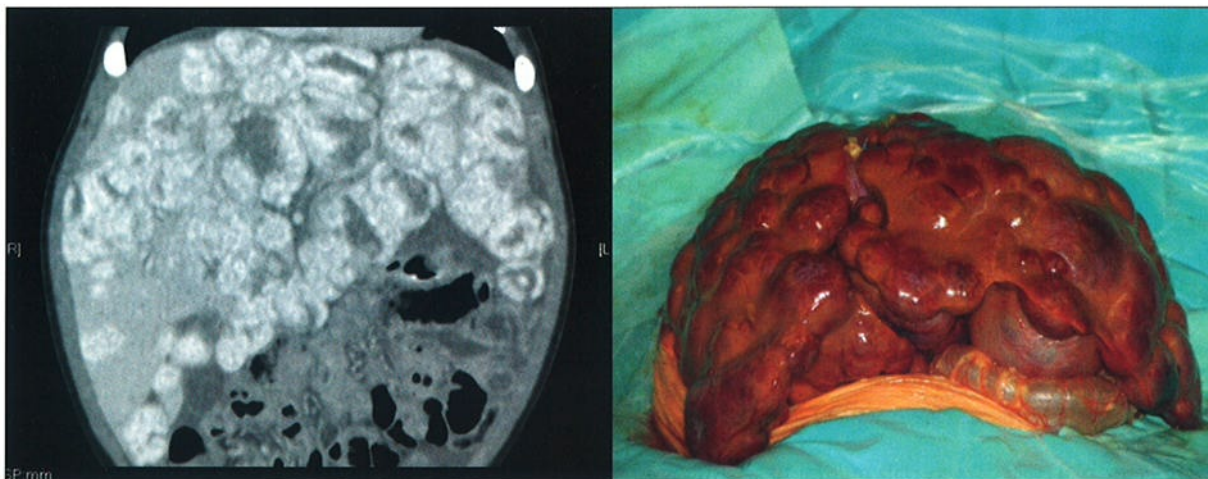
Rycina 7. Liczba przeszczepień wątroby dzieci z Polski w IPCZD i w ośrodkach zagranicznych w kolejnych latach.



Rycina 8. Udział przeszczepień rodzinnych i zredukowaną wątrobą od zmarłego dawcy w materiale IP CZD.



Rycina 9. Udział przeszczepień od żyjących spokrewnionych dawców w ONW kolejnych latach w IP CZD.



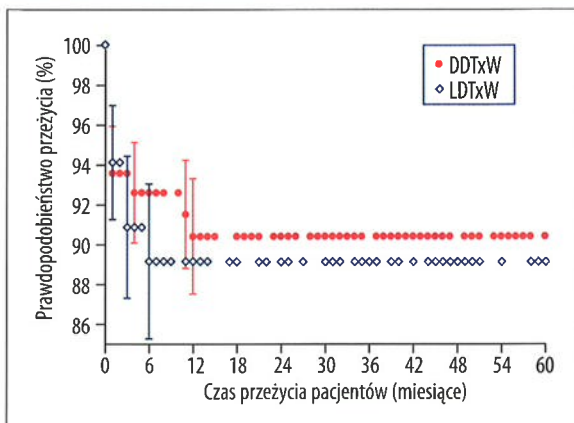
Rycina 10. Olbrzymi naczyniak obejmujący całą wątrobę dziecka – badanie TK i widok śródoperacyjny.

roku życia, u których rokowanie w przypadku ONW jest bardzo złe [6,7]. Zaletą tego rodzaju przeszczepów jest uzyskanie narządu do transplantacji w krótkim czasie (mniej niż 24 godziny konieczne do oceny i kwalifikacji dawcy), jego optymalna jakość, krótki czas niedokrwienia, a w związku z tym dobra wczesna czynność po przeszczepieniu.

W IP CZD pierwsze przeszczepienie fragmentu wątroby od żyjącego, spokrewnionego dawcy u dziecka z ostrą niewydolnością wątroby wykonano w 2000 roku, a więc rok po pierwszym takim przeszczepieniu w IP CZD. Łącznie w naszym ośrodku wykonano 18 przeszczepień fragmentem wątroby

od dawcy rodzinnego u dzieci z ostrą niewydolnością wątroby, co stanowi 35,9% wszystkich transplantacji u pacjentów z tej grupy. Udział przeszczepień rodzinnych w leczeniu dzieci z ONW przedstawiono na Rycinie 9.

Malformacje naczyniowe i olbrzymie naczyniaki były wskazaniem do wykonania przeszczepienia fragmentu wątroby od dawcy rodzinnego u trojga dzieci w wieku od jednego do 6 miesięcy. Były to zmiany zajmujące całą wątrobę dziecka, którym towarzyszyły przetoki tętniczo-żyłne, co prowadziło najpierw do niewydolności krążenia, a następnie niewydolności wielonarządowej. Wcześniejsze standardowe leczenie



Rycina 11. Krzywe odległego przeżycia Kaplan-Meyera pacjentów w zależności od rodzaju przeszczepu (dawca żywy – LDTxW vs dawca zmarły – DDTxW) w materiale IP CZD.

farmakologiczne i chirurgiczne (embolizacja przetoki tętniczko-żylnej, podwiązanie tętnicy wątrobowej) nie spowodowały poprawy, a nasilająca się niewydolność krążenia i funkcji wątroby były powodem kwalifikacji do pilnej transplantacji wątroby (Rycina 10).

Transplantacja wątroby jest jedną z możliwości leczenia pierwotnych złośliwych guzów wątroby. U dzieci dotyczy to raka wątrobowo komórkowego (ang. – *hepatocellular carcinoma*, *HCC*), oraz wątrobiaka zarodkowego (ang. – *hepatoblastoma*, *HBL*) o rozmiarach lub lokalizacji nie pozwalającej na radykalną konwencjonalną resekcję części wątroby z guzem. Przeszczepianie fragmentu wątroby od dawcy żyjącego jest zwłaszcza istotne u dzieci z guzem HBL, gdyż w znacznej większości są to pacjenci poniżej trzeciego roku życia, dla których okres oczekiwania na narząd od odpowiednio małego dawcy zmarłego byłby bardzo długi. Wśród 13 pacjentów, u których wykonano przeszczepienie wątroby z powodu HBL było aż 9 dzieci, które otrzymały fragment wątroby od żyjącego dawcy. W przypadku dzieci z HCC transplantację wątroby wykonano u 16 pacjentów, w tym u 5 od żywego dawcy.

Piśmiennictwo:

1. Raia S, Nery JR, Mies S: Liver transplantation from live donors. *Lancet*, 1989; 2: 497
2. Strong RW, Lynch SV, Ong TH i wsp.: Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med.*, 1990; 322: 1505–7
3. Couinaud C: Bases anatomiques des hepatectomies gauche et droite reglees, techniques qui en deroule. *J Chir (Paris)*, 1954; 70: 933–66
4. Kiuchi T, Kasahara M, Uryuchara K i wsp.: Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation*, 1999; 67: 321–27
5. Sakamoto S, Haga H, Kasahara M i wsp.: Living donor liver transplantation for acute liver failure in infants: The impact of unknown etiology. *Pediatr Transplantation*, 2008; 12: 167–73
6. Kato T, Nery JR, Morcois JJ i wsp.: Successful living related LT in an adult with fulminant hepatic failure. *Transplantation*, 1997; 64: 415–17
7. Dhawan A, Cheeseman P, Mieli-Vergani G: Approaches to acute liver failure in children. *Pediatr Transplant*, 2004; 8: 584–88
8. Broering DC, Sterneck M, Rogiers X: Living donor liver transplantation. *J Hepatol*, 2003; 38: 119–35
9. Lallier M, St-Vil D, Dubois J i wsp.: Vascular complications after pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg*, 1995; 30: 1122–26
10. Sundram SS, Alonso EM, Whittington PF: Liver transplantation in neonates. *Liver Transpl*, 2003; 67: 321–27
11. Broniszcak D, Szymczak M, Kamiński A i wsp.: Vascular complications after pediatric liver transplantation from the living donors. *Transplantation Proc*, 2006; 38: 1456–58
12. Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF i wsp.: Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology*, 2008; 135: 468–76
13. Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC i wsp.: Liver transplantation in children from living related donors: surgical techniques and results. *Ann Surg*, 1991; 214: 428–39
14. Krawczyk M: Technika pobrania fragmentu wątroby od żywego dawcy. Przeszczepienie wątroby od żywego dawcy. Krawczyk M i Patkowski W (red.), Wyd. Czelej Lublin, 2008; wyd. I: 23–45
15. Hevelke P: Wyniki pobrania fragmentu wątroby w Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby. Przeszczepienie wątroby od żywego dawcy. Krawczyk M i Patkowski W (red.), Wyd. Czelej Lublin, 2008; wyd. I: 23–45

Przeszczepienie fragmentu wątroby od dawcy rodzinnego jest znacznie trudniejsze technicznie od transplantacji całej wątroby i obarczone możliwością częstszych powikłań naczyniowymi i żółciowych [8–10]. W naszym materiale zakrzep żyły wrotnej stwierdzono u 11%, a tętnicy wątrobowej u 6% pacjentów po przeszczepieniu rodzinnym wątroby. Powikłania żółciowe dotyczyły 23% dzieci z tej grupy [11]. Zarówno wczesne jak i odległe przeżycie pacjentów po przeszczepieniu od dawców rodzinnych i zmarłych jest zbliżone (Rycina 11). Zaletą przeszczepów rodzinnych jest powiększenie puli dawców wątroby, możliwość zaplanowania czasu przeszczepienia narządem optymalnym pod względem jakości i znaczne skrócenie czasu zimnego niedokrwienia (ang. – *cold ischemic time – CIT*).

Ryzyko operacyjne dla dawców żyjących jest minimalne. Ryzyko zgonu mieści się w przedziale 0,1–0,6%, a powikłania pooperacyjne opisywane są u 12–27% pacjentów po pobraniu fragmentu wątroby [12–14]. Wśród żyjących dawców fragmentu wątroby dla dzieci z IP CZD, nie stwierdzono poważnych powikłań. U jednego dawcy wystąpił zbiornik żółci, który wymagał ewakuacji, w czterech przypadkach zaobserwowano zakażenie rany pooperacyjnej. Żaden z dawców nie wymagał przetoczeń krwi [15].

Podsumowanie

Wprowadzenie przeszczepień wątroby od dawców żyjących pozwoliło skrócić czas oczekiwania na transplantację u najmniejszych dzieci, które stanowią największą grupę pacjentów pediatrycznych zarówno z przewlekłą jak i ostrą niewydolnością wątroby. Spowodowało to, iż obecnie w naszym ośrodku niemal nie obserwujemy zgonów dzieci na liście oczekujących na przeszczepienie wątroby. Pobranie fragmentu wątroby od dawcy żyjącego, po prawidłowo przeprowadzonej kwalifikacji, jest procedurą bezpieczną, związaną z małym ryzykiem istotnych powikłań. Dzieci, dla których szanse pozyskania narządu od dawcy zmarłego były niewielkie uzyskały możliwość przeszczepienia optymalnego narządu u jak najkorzystniejszym momencie.

Wytyczne leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC)

Guidelines for hepatocarcinoma (HCC) therapy

Dariusz Wasiak, Piotr Małkowski

Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Transplantacyjnego, Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Summary: Liver accounts for 7% of all neoplastic diseases and 90% of liver cancers are hepatocarcinoma (HCC). The paper presents the current guidelines for diagnosis, classification and management of HCC. Ultrasound examination is accepted as most important screening tool for focal hepatic lesions. In suspected cases additional radiography or computer tomography imaging are necessary while there are no evidence that alfa-fetoprotein is useful in screening or establishing HCC diagnosis. Liver biopsy is additional tool for patients with focal lesions without typical appearance on radiographic examination.

The most widely accepted classification for HCC is Barcelona-Clinic Liver Carcinoma staging classification (BCLC). This classification combines evaluation of disease staging with liver function tests and overall patient's clinical conditions.

Surgical resection is most important and efficient therapy for patients with HCC. Other therapeutic options include: liver transplantation, local ablation, chemoembolization or sorafenib treatment. The decision about therapeutic strategy depends on staging of HCC assessed by BCLC.

Słowa kluczowe: rak wątrobowo komórkowy • badania przesiewowe • zaawansowanie • leczenie

Key words: hepatocellular carcinoma • screening • staging • therapy

Adres do korespondencji: Dariusz Wasiak, Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Transplantacyjnego, Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny; ul. Oczki 4 (paw. XVI); 02-007 Warszawa, Polska, e-mail: wasiakdar@poczta.onet.pl

Wstęp

Na całym świecie obserwuje się stały wzrost liczby nowotworów. Wśród nich pierwotne nowotwory wątroby stanowią około 7%, co daje im 6 miejsce na liście chorób nowotworowych i 3 pozycję na liście przyczyn zgonów spowodowanych chorobami nowotworowymi. Wśród pierwotnych nowotworów wątroby rak wątrobowokomórkowy (ang. – *hepatocellular carcinoma* – HCC) odpowiada za ponad 90% przypadków nowych zachorowań. Niepokojący jest wzrost liczby zachorowań na HCC obserwowany we wszystkich populacjach.

HCC u mężczyzn występuje ponad dwukrotnie częściej niż u kobiet. Największą zapadalność na HCC odnotowuje się w Azji Wschodniej, Afryce subsaharyjskiej i Malesji ze współczynnikiem zapadalności ponad 20/8 (M/K) na 100 000 mieszkańców. W Europie widać różnicę między północą, gdzie zapadalność wynosi 4,1/1,8, a południem z wyraźnie większą zapadalnością 10,5/3,3. W Polsce współczynnik zapadalności dla mężczyzn wynosi 3,1, a dla kobiet 1,5. Częstość zachorowań wzrasta z wiekiem, osiągając najwyższy poziom w 7 dekadzie życia.

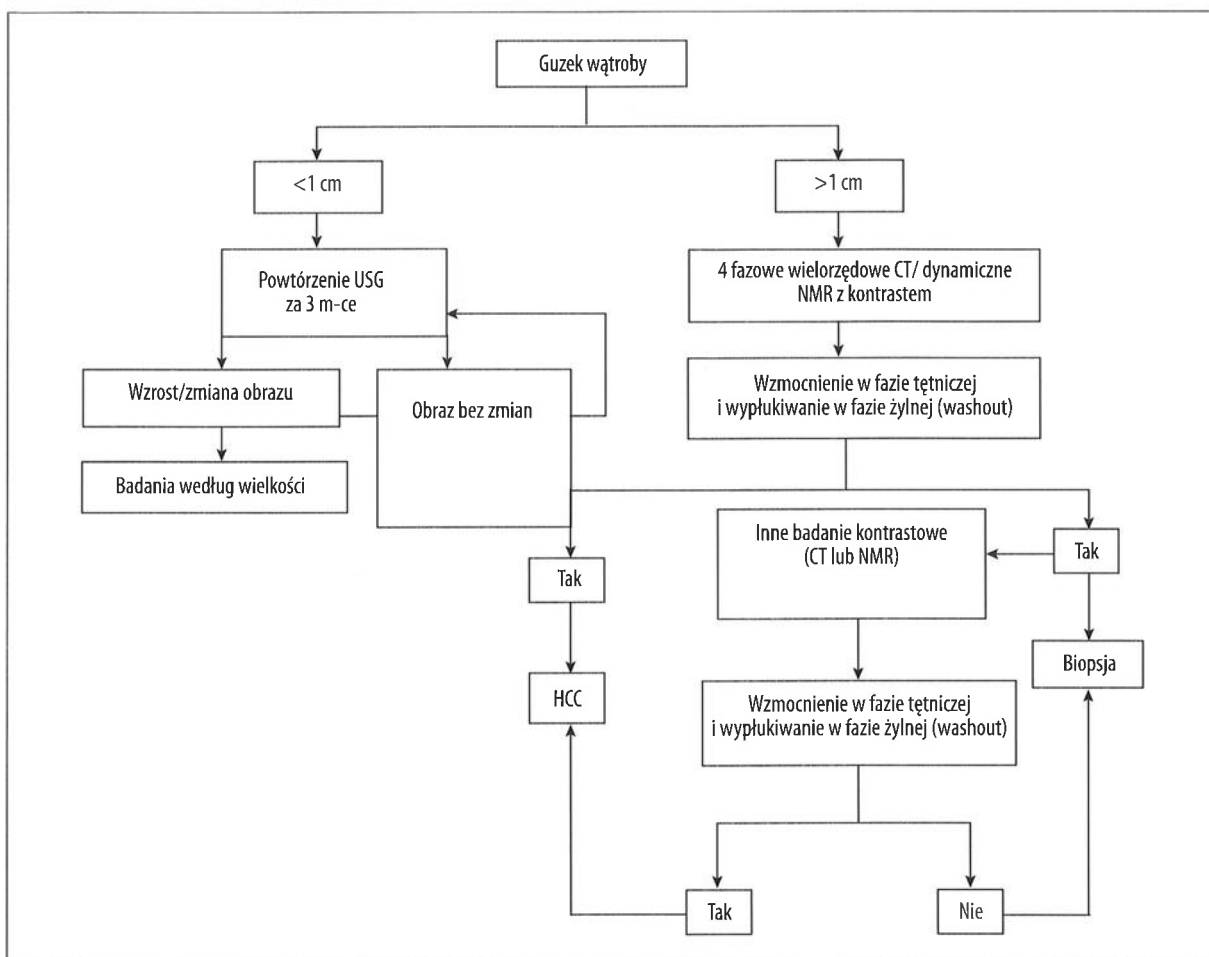
Z tych powodów istotne jest wczesne rozpoznanie i prawidłowe leczenie pacjentów z pierwotnymi nowotworami wątroby. Poniższe rekomendacje opracowano na podstawie

wspólnych zaleceń Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (EASL) i Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów (EORTC) z 2012 r. [1] oraz Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (AASLD) z 2011 r. [2].

Monitoring i diagnostyka

Wychwycone w obrazowych badaniach przesiewowych wątroby, podejrzanego o utkanie nowotworowe małe zmiany ogniskowe o średnicy większej niż 1 cm, muszą podlegać dalszej diagnostyce. Należy dążyć do odróżnienia zmian dysplastycznych od wczesnych nowotworów.

Zgodnie z wytycznymi AASLD (Rycina 1) programy przesiewowe powinny być prowadzone w grupach podwyższonego ryzyka HCC, do których zaliczają się: zapalenie wątroby typu B, zapalenie wątroby typu C oraz autoimmunizacyjne zapalenie wątroby. Analiza ostatnich badań wskazuje, że oznaczeniom alfa-fetoproteiny (AFP) brakuje odpowiedniej czułości i swoistości dla skutecznego skreeningu (i diagnozy) dlatego przyjęto, że badania przesiewowe powinny być oparte na badaniu USG. Zalecany odstęp między badaniami wynosi 6 miesięcy. Algorytm diagnostyczny HCC opiera się na badaniach obrazowych i/lub biopsji wątroby. Rozpoznanie radiologiczne potwierdza się pojedynczym dynamicznym badaniem radiologicznym – czterofazową wielorzędową



Rycina 1. Algorytm diagnostyczny dla podejrzanych guzków wątroby (AASLD).

tomografią komputerową lub dynamicznym badaniem rezonansu magnetycznego z kontrastem. Bogate unaczynienie w fazie tętniczej i szybki wpływ środka cieniującego w fazie żylnnej (ang. – *washout*), stwierdzany w jednym z badań, znamionuje raka wątrobowokomórkowego. Wykonanie drugiego badania obrazowego (CT lub NMR) zalecane jest w przypadku braku wyraźnych cech wychwytu środka kontrastowego i „washout” w fazie żylnnej w wykonanym pierwszym badaniu. Badania USG z kontrastem mogą dawać fałszywie dodatnie wyniki u pacjentów z rakiem dróg żółciowych (ang. – *cholangiocellular carcinoma – CCC*), a zatem zostały odrzucone z technik diagnostycznych. Algorytm diagnostyczny (Rycina 1) należy stosować tylko u pacjentów z marskością wątroby o każdej etiologii oraz pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B, którzy mogą nie mieć w pełni rozwiniętej marskości. W przypadkach, gdy guz nie spełnia wspomnianych radiologicznych kryteriów HCC, wskazane jest wykonanie biopsji. Interpretacja biopsji i rozróżnienie wysoko zróżnicowanych guzków dysplastycznych i HCC może być problematyczna. Diagnostyka histopatologiczna powinna być wykonywana przez specjalistę patomorfologa i wzbogacona badaniem molekularnym z użyciem GPC3 (Glypican-3), HSP70 (Heatshock protein70) oraz syntetazy glutaminowej. Dodatni wynik dwóch z trzech prób potwierdza obecność HCC.

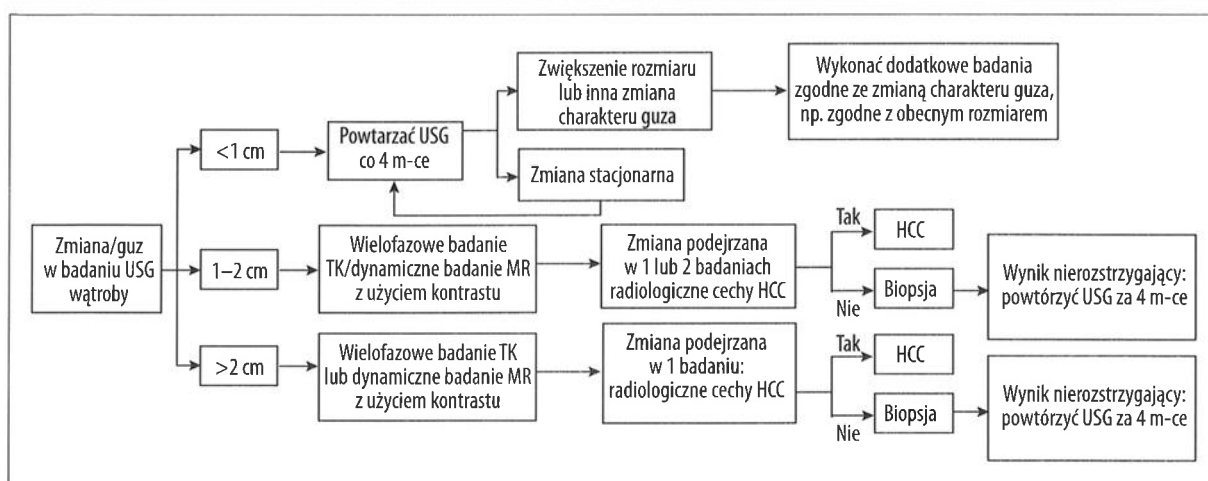
Nieco odmienny algorytm wykonywania badań przesiewowych wykrywających HCC zalecany jest w wytycznych EASL

i EORT. Zgodnie z tymi wytycznymi badania przesiewowe powinny być wykonywane u wszystkich chorych z grup podwyższonego ryzyka (wszystkie rodzaje marskości, przewlekłe WZW C, przewlekłe WZW B, hemochromatoza, w rodzinne obciążenie HCC) z zastosowaniem USG co 6 m-cy. Jednakże w przypadku guzków mniejszych niż 1 cm oraz w trakcie obserwacji po resekcji lub leczeniu lokoregionalnym badania kontrolne powinny być wykonywane co 3–4 m-ce.

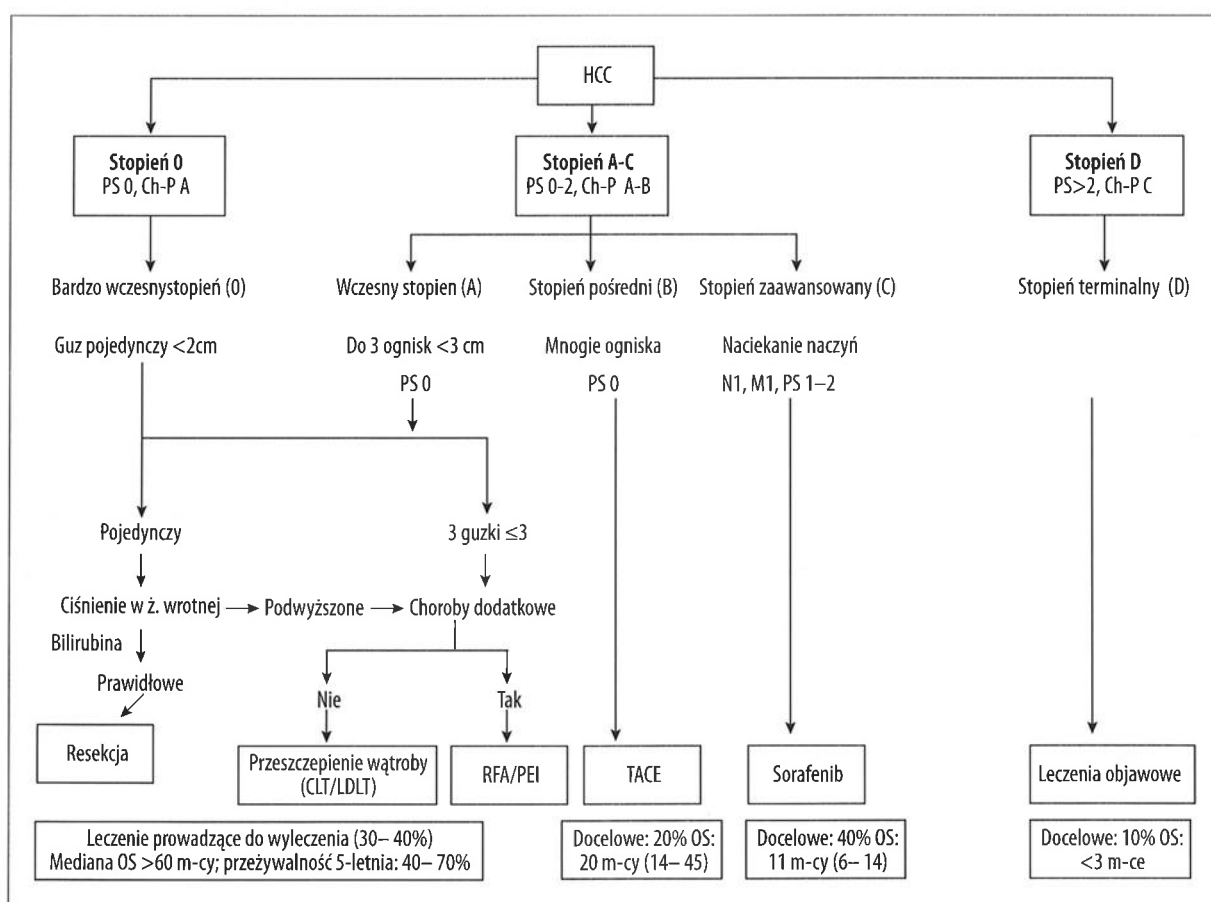
Odmienny od zaleceń AASLD jest również algorytm diagnostyki nieinwazyjnej HCC. Według zaleceń EASL-EORTC (Rycina 2) rozpoznanie guzków o średnicy powyżej 2 cm może być oparte na wynikach jednej techniki obrazowania wskazującej na typowy obraz radiologiczny HCC. W przypadku guzków o średnicy 1–2 cm zaleca się wykonanie dwóch badań diagnostycznych 4 fazowego CT oraz dynamicznego NMR z kontrastem. Również w zaleceniach europejskich badanie poziomu AFP zostało wyłączone z systemu diagnostycznego, można je wykorzystywać jedynie jako parametr do identyfikacji populacji podwyższonego ryzyka, w ocenie rokowania oraz wyników leczenia.

Klasyfikacja i leczenie

Klasyfikacja Barcelońskiej Kliniki Raka Wątroby (BCLC) (Rycina 3) została powszechnie zaakceptowana i używana w praktyce klinicznej [3]. Klasyfikacja ta została zalecona najpierw w wytycznych EASL, z następnie przyjęta również



Rycina 2. Algorytm diagnostyczny dla podejrzanych guzków wątroby (EASL- EORTC).



przez AASLD. Ogromną zaletą BCLC jest łączenie klasyfikacji zaawansowania nowotworu, stopnia wydolności wątroby oraz stanu ogólnego chorego, z możliwościami terapeutycznymi i oceną rokowania.

Resekcja

Podstawą leczenia HCC pozostaje zabieg operacyjny. Resekcja lub przeszczepienie wątroby dają najkorzystniejsze

wyniki leczenia (przeżywalność 5-letnia 60–80%). Metody te są równouprawnione jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z wczesnymi postaciami HCC. Resekcja jest leczeniem z wyboru u chorych z pojedynczym guzem z zachowaną czynnością wątroby (prawidłowym poziomem bilirubiny i ciśnieniem w żyłce wrotnej ≤ 10 mmHg lub liczbą płytek ≥ 100 tys./mm³). Operacje resekcyjne u chorych z podwyższonym ciśnieniem w żyłce wrotnej obciążone są większym ryzykiem powikłań i większą śmiertelnością, dlatego takich

chorych lepiej kwalifikować do przeszczepienia wątroby lub ablacji. Zaleca się wykonywanie resekcji anatomicznych. Nie wykazano poprawy wyników resekcji i ablacji po zastosowaniu leczenia neoadiuwantowego i adiuwantowego. W przypadku nawrotu należy ponownie przeprowadzić ocenę zgodnie z klasyfikacją BCLC i wprowadzić odpowiednie leczenie.

Przeszczepienie wątroby

Zgodnie z zaleceniami EASL-EORTC do przeszczepienia wątroby powinni być kwalifikowani chorzy spełniający kryteria mediolańskie, którzy nie kwalifikują się do resekcji. Poszerzenie kryteriów mediolańskich według reguły „up to seven” u pacjentów bez inwazji naczyniowej pozwala uzyskać zbliżone wyniki. U chorych u których czas oczekiwania na przeszczepienie przekracza 6 m-cy, należy rozważyć wdrożenie pomostowej terapii lokoregionalnej (termoablację, chemoembolizację)

Nie zaleca się natomiast stosowania strategii zmniejszania stopnia zaawansowania HCC (tzw. *down-staging*) u chorych nie spełniających kryteriów kwalifikujących do przeszczepienia. Ocenę zmniejszenia stopnia zaawansowania powinna być przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (m-RECIST). W przypadku chorych, u których czas oczekiwania na przeszczepienie przekracza 6–7 m-cy alternatywną opcję stanowi przeszczepienie wątroby od dawcy żywego.

Miejscowe techniki ablacji

Zalecenia EASL-EORTC dopuszczają do leczenia ablacyjnego falami o częstotliwości radiowej (RFA) lub wstrzyknięcia etanolu (PEI) chorych z nowotworami w stadium BCLC 0-A, którzy nie kwalifikują się do zabiegu operacyjnego. RFA zalecane jest w większości przypadków jako główne leczenie w guzach o średnicy mniejszej niż 5 cm. Wstrzyknięcie etanolu zaleca się w przypadkach gdy z przyczyn technicznych nie można wykonać termoablacji (około 10–15% przypadków). Obie metody w stadium BCLC 0 w guzach mniejszych niż 2 cm pozwalają uzyskać całkowitą odpowiedź u więcej niż 90% pacjentów. Nie jest jednak pewne czy RFA i PEI mogą

stanowić alternatywę dla resekcji. W fazie badań pozostają inne metody ablacyjne – mikrofalowa, laserowa i krioablacja.

Chemoembolizacja

U chorych z wieloguzkową postacią HCC, bez objawów, bez nacieku naczyń i rozsiewu pozawątrobowego klasyfikowanych jako BCLC B zaleca się stosowanie chemoembolizacji (TACE). Wykazano podobny odsetek odpowiedzi stosowania ziaren uwalniających lek (ang. – *drug eluting beads*) jak i stosowanie cząsteczek piankowo-żelowych z lipiodolem, przy mniejszym ryzyku wystąpienia ogólnoustrojowych objawów ubocznych. Nie zaleca się stosowania TACE u chorych z zaawansowaną niewydolnością wątroby, naciekiem makroskopowym lub rozsiewem pozawątrobowym. Nie zaleca się również stosowania prostej embolizacji bez podania leku przeciwnowotworowego. Radioembolizacja mikrosferami zawierającymi radioaktywny jod ^{131}I lub itr ^{90}Y , pomimo obiecujących wyników znacznej skuteczności przeciwnowotworowej oraz korzystnego profilu bezpieczeństwa nie może być jeszcze rekomendowana jako standardowe leczenie – wymagane są dalsze badania porównawcze. Podobnie w fazie badań jest stosowanie trójwymiarowej radioterapii konformalnej ze źródła zewnętrznego. Nie zaleca się stosowania selektywnej dotętnicznej chemioterapii oraz lipiodolizacji w leczeniu HCC.

Leczenie systemowe

Sorafenib jest obecnie podstawowym lekiem molekularnym stosowanym w leczeniu układowym HCC. Wskazany jest w leczeniu chorych z dobrą czynnością wątroby (st. A wg. Childa-Pugha) i zaawansowanymi guzami (BCLC C) oraz w przypadku progresji guza po leczeniu lokoregionalnym. Niestety nie ma dostępnych biomarkerów umożliwiających identyfikację chorych z najlepszą odpowiedzią na leczenie sorafenibem. EASL-EORTC nie zaleca stosowania chemioterapii, hormonoterapii, immunoterapii czy preparatów ziołowych. U chorych, u których stwierdzono nietolerancję lub brak skuteczności leczenia sorafenibem, wobec braku leczenia drugiego rzutu, zaleca postępowanie objawowe lub zaproponowanie udziału w badaniach klinicznych nad nowymi terapiami.

Piśmiennictwo:

1. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. European Association for the Study of the Liver, European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Hepatol*, 2012; 56: 908–43
2. Bruix J, Sherman M: AASLD Practice Guideline. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Hepatology*, 2011; 53: 1020–22
3. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM i wsp.: OLT for HCC Consensus Group: Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncology*, 2012; 13(1): e11–22

Encefalopatia wątrobowa

Hepatic encephalopathy

Tadeusz Wojciech Łapiński

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Białystok, Polska

Summary: Hepatic encephalopathy (HE) is a disorder of function, and sometimes the structure of the brain that occurs as a result of acute or chronic liver failure. HE is characterized by the occurrence of neuropsychiatric syndrome, cognitive, motor and sensory disturbances. Damage to astrocytes, changes of its appearance and accumulation in groups called Alzheimer type II astrocytes are observed in HE patients. Neuronal damage occurs occasionally in the late phase of HE.

HE triggering factors include: neurotoxins, neurotransmitters and neuromodulators. Ammonia is best known factor for encephalopathy and its concentration in the brain of HE patients is 20 fold higher than that in healthy subjects. Ammonia toxicity is correlated with an increase in pro-inflammatory cytokines arising from the concomitant inflammation. Manganese is another unfavourable agent for HE pathophysiology as shown by MRI studies. Manganese accumulates in CNS mainly in the structure of the globus pallidus, thalamus, hypothalamus and basal ganglia of the brain. It plays an important role in the formation of Alzheimer type II astrocytes.

Diagnosis of hepatic encephalopathy is based on the results of psychometric, neurological, neuropsychological tests and biochemical examination. Currently, the most widely used classification of HE is the HESA (Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm). This classification allows to standardize therapeutic intervention.

Regardless of the cause the treatment of patients with HE should be empirical. HE therapy include: infusion of branched aliphatic amino acids, lactulose, rifaximin, L-ornithino-L Aspartan and zinc supplementation. In the last years, much attention has been paid to the use of antiviral therapy in patients with HE in the course of reactivation and acute HBV infection. The temporary improvement in patients with HE is achieved by liver supportive therapy: plasma exchange (plasmapheresis) or plasma cleaning system (MARS). Long-term improvement of HE can be achieved by liver transplantation.

Słowa kluczowe: encefalopatia wątrobowa • patogenez • terapia

Key words: liver encephalopathy • pathogenesis • therapy

Adres do korespondencji: Tadeusz Wojciech Łapiński, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UMB, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, Polska, e-mail: twlapinski@wp.pl

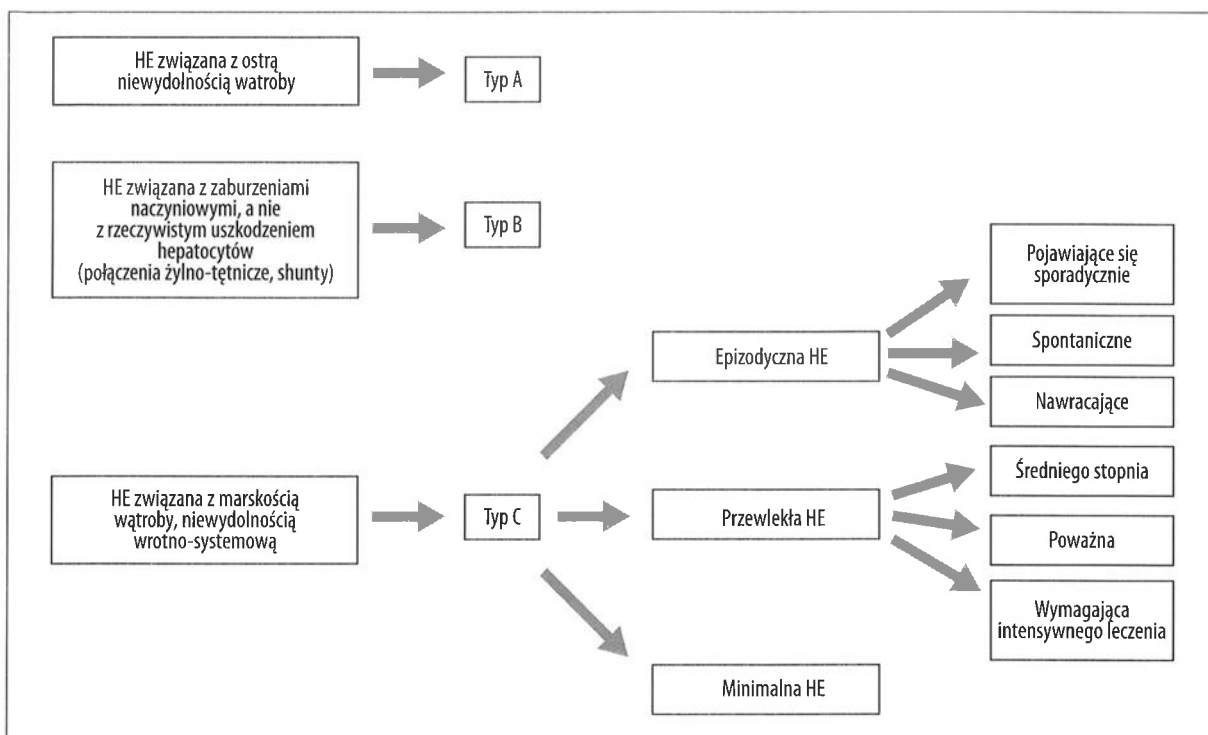
Wstęp

Wątroba jest miejscem syntezy czynników wykorzystywanych w prawidłowym odżywianiu mózgu. Prawidłowa czynność wątroby gwarantuje dezaktywację różnych metabolitów i toksyn, w tym neurotoksyn mogących uszkodzić mózg. Zrozumiałe jest, że zaburzenia czynności wątroby mogą skutkować zaburzeniami czynności mózgu.

Różne czynniki powodują uszkodzenia wątroby prowadzące do jej niewydolności. Najczęstszymi przyczynami ostrego uszkodzenia wątroby są toksyny, w tym alkohol oraz zakażenia wirusami hepatotropowymi. Zniszczenie w procesach martwiczo-zapalnych licznych hepatocytów znacznie ogranicza czynność wątroby. Nadużywanie alkoholu, przewlekłe zakażenie HBV, HCV, choroby autoimmunizacyjne oraz metaboliczne, w tym choroba Wilsona prowadzą do włóknienia, a następnie marskości wątroby. Marskość

wątroby jest efektem nieprawidłowo przebiegających procesów regeneracyjnych, w których dochodzi do powstawania guzków regeneracyjnych. Zawarte w guzkach hepatocyty odizolowane są od pozostałego mięszu wątroby włóknikiem, a ponadto same guzki utrudniają przepływ naczyń w wątrobie. W zmienionej wątrobie dochodzi do nieefektywnego przepływu krwi spowodowanego powstawaniem połączeń wrotno-systemowych (shunt). Zaburzenia przepływu w naczyniach włosowatych przyczyniają się do nieprawidłowego utlenowania, odżywienia oraz wymiany metabolitów w hepatocytach.

Powstające w przebiegu przemian metabolicznych lub braku detoksykacji w wątrobie czynniki encefalopatyczne wpływają na wystąpienie zaburzeń czynności mózgu, określanych jako encefalopatia wątrobowa (HE), a przez niektórych badaczy zamiennie wrotno-systemowa encefalopatia.



Rycina 1. Typy encefalopatii wątrobowej [1,2].

Charakterystyka encefalopatii wątrobowej

W 1998 roku, podczas Światowego Kongresu Gastroenterologii w Wiedniu, zdefiniowano HE jako każde zaburzenie struktury lub funkcji mózgu, występujące w przebiegu ostrej lub przewlekłej choroby wątroby. HE może występować jako choroba pełnoobjawowa lub postać minimalna. Wśród chorych bez nieprawidłowych objawów neurologicznych i mentalnych, stwierdzenie nieprawidłowości w testach neuro-psychiatrycznych pozwala na rozpoznanie tak zwanej minimalnej HE. Encefalopatię wątrobową, w zależności od podstawowej przyczyny różnicuje się na typy A, B i C (Rycina 1) [1,2].

HE cechuje się wystąpieniem zespołu neuropsychiatrycznego z zaburzeniami poznawczymi, ruchowymi i czuciowymi. U pacjentów występują zaburzenia osobowości, intelektualne, poznawcze, emocjonalne (szczególnie lęk i depresja), behawioralne, snu oraz funkcji motorycznych. Często pojawiają się zaburzenia ruchowe w postaci grubo falowego drżenia rąk (asterixis). Rozwój encefalopatii prowadzi do wystąpienia fatalnej w skutkach śpiączki wątrobowej.

W początkowym okresie HE obserwowane są głównie zaburzenia czynnościowe mózgu. W późniejszym okresie, dochodzi do uszkodzeń komórek glejowych – astrocytów, ale nie neuronów. Astrocyty odgrywają istotną rolę w utrzymaniu odpowiedniego środowiska dla funkcjonowania neuronów. Są one również odpowiedzialne za wydzielanie neurotransmiterów, utrzymanie równowagi elektrolitowej, wychwyt i dezaktywację toksyn. Uważa się, że neurotransmitery wydzielane przez astrocyty są niezbędne w stymulacji neuronów do ich stałej gotowości. U chorych z HE astrocyty skupiają się w grupach po 2–3 komórki, ulegają powiększeniu, w jądrach dochodzi do zwyrodnienia szklatego związanego ze zmianą położenia DNA oraz wzrostem ilość glikogenu. Komórki takie określane są jako astrocyty

Alzheimer typu II [3]. Uważa się, że w przebiegu HE, oprócz niekorzystnego działania czynników encefalopatycznych na komórki, dochodzi do znacznego zmniejszenia poziomu glukozy. Badania z wykorzystaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) oraz rezonansu magnetycznego (MRI) wskazują, że to właśnie niedobór glukozy w mózgu odpowiada w dużym stopniu za występujące u chorych zaburzenia odczucia poznawczego, postrzeganie wzrokowe i słuchowe. U wszystkich chorych z HE występuje obrzęk mózgu. Jest on dodatkowym elementem uszkadzającym funkcję mózgu.

Czynniki encefalopatyczne i patogenez HE

Czynniki wpływające na wystąpienie encefalopatii wątrobowej można podzielić na 3 grupy: neurotoksyny, do których zaliczamy amoniak, merkaptany i krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, neurotransmitery typu acetylocholina, dopamina, histamina, glutamina, glicyna, GABA, oraz neuromodulatory – takie jak wazopresyna, oksytocyna, gastryna, enkefaliny, dynorfiny [4]. Rola tych czynników jest zróżnicowana, często nie do końca poznana. Jednak aby zrozumieć patofizjologiczne podstawy HE warto omówić najważniejsze właściwości wymienionych czynników.

Jednym z najlepiej poznanych czynników encefalopatycznych jest amoniak. Wysokie stężenia amoniaku są uznawane za najważniejszy czynnik wpływający na rozwój HE. Amoniak powstaje na skutek przemian azotowych składników diety, stymulacji jego produkcji przez glutaminazę oraz z bezpośredniej syntezy przez bakterie flory jelitowej, głównie okrężnicy. W prawidłowych warunkach, w wątrobie, większość amoniaku metabolizowana jest do mocznika w cyklu ornitynowym (mocznikowym). Cykl ten odbywa się w mitochondriach i jest sprzężony z cyklem Krebsa. Głównym produktem cyklu jest mocznik powstający z amoniaku. Uszkodzenie hepatocytów wpływające na zmniejszenie procesów detoksykacji amoniaku

skutkuje szybko narastającą hyperamonemią. Stan taki może wiązać się z utratą czynnych komórek lub niedokrwieniem tkanki wątrobowej na skutek zaniku systemu kapilarnego i powstawania połączeń tętniczo-żylnych. Często, szczególnie wśród chorych z marskością wątroby obserwujemy wystąpienie obu tych zjawisk. U chorych z HE stężenie amoniaku w mózgu wzrasta nawet 20 krotnie [5]. Amoniak indukuje stres oksydacyjny i syntezę wolnych rodników tlenowych. W komórkach OUN amoniak pobudza te procesy głównie w mitochondriach prowadząc do ich zniszczenia. Ponadto, w efekcie aktywacji stresu oksydacyjnego w astrocytach dochodzi do ich obrzęku oraz wtórnego zaburzenia szlaków metabolicznych. Toksyna ta ma szkodliwy wpływ na neurony i astrocyty poprzez hamowanie przekazywania sygnałów nerwowych, jak również stymulację zmiany kodu genetycznego odpowiedzialnego za syntezę specyficznych białek. Toksyczne właściwości amoniaku są szczególnie nasilone wobec astrocytów przy współistniejących wysokich stężeniach cytokin prozapalnych. Wśród chorych z marskością wątroby w okresie jej niewydolności często dochodzi do wielonarządowego stanu zapalnego. Wysokie stężenie w osoczu i w płynie mózgowo-rdzeniowym IL-1, IL-6 oraz TNF znacznie nasilają toksyczność amoniaku. Zmniejszenie się stanu zapalnego i normalizacja stężenia cytokin prozapalnych, zazwyczaj wpływa na ustąpienie HE, nawet w stanach utrzymującego się wysokiego stężenia amoniaku [6].

Glutaminaza jest syntetyzowana w enterocytach i jest enzymem aktywnym w procesach deaminacji glutaminy. Wśród chorych z marskością wątroby stwierdza się znaczny wzrost enterocytów bogatych w glutaminazę [7]. Enzym ten wpływa na zwiększoną syntezę amoniaku w tych komórkach, a ponadto powoduje przemianę glutaminy w glutaminian, z którego w komórkach nerwowych powstaje kwas glutamino-masłowy (GABA) będący potencjalnym czynnikiem encefalopatycznym. Glutaminaza uznawana jest za główny czynnik inicjujący wystąpienie minimalnej HE [8]. GABA jest ważnym czynnikiem hamującym procesy przekazywania. Związek ten wiąże się w błonie komórki postsynaptycznej ze swoistym receptorem $GABA_A$, który aktywuje otwarcie kanału pozwalającego na wnikanie jonów chloru do komórek prowadząc do ich hyperpolaryzacji. W efekcie komórki są mało podatne na pobudzenie. Do tej grupy receptorów zaliczane są receptory benzodiazepinowe. Pobudzenie receptorów $GABA_A$ skutkuje sennieścią, zaburzeniami koordynacji ruchowej z jednoczesnym osłabieniem siły mięśniowej, ataksją, zaburzeniem akomodacji. Aktywacja tych receptorów powoduje tłumienie snu REM (marzenia sennie) i spłycenie fazy czwartej snu (występującej we wczesnym okresie snu). Warto pamiętać, że diazepam, nitrazepam, estazolam są stymulatorami receptorów $GABA_A$, a ich używanie, szczególnie wśród chorych z alkoholową chorobą wątroby i rozpoczynającą się niewydolnością wątroby przyspiesza wystąpienie HE. Antagonistą receptorów benzodiazepinowych jest flumazenil, stosowany zarówno w celu zniesienia działania benzodiazepin jak i w leczeniu HE.

Neurotransmitery są związkami chemicznymi najczęściej pochodnymi aminokwasów. Dzielimy je na prawdziwe, do których zaliczamy dopaminę, noradrenalinę, adrenalinę, serotoninę, histydynę i GABA oraz fałszywe neurotransmitery takie jak oktopamina. Związki te powstają w komórkach nerwowych i mają fizjologiczne znaczenie w procesach aktywacji połączeń synaptycznych. Związki te powstają z białek dostarczanych w diecie, ale również są syntetyzowane przez bakterie flory jelitowej. Dieta zawierająca duże ilości aminokwasów,

szczególnie aromatycznych wpływa na patologiczny wzrost powstawania neurotransmiterów. Część neurotransmiterów nie jest metabolizowanych w uszkodzonej wątrobie i po przeniesieniu do OUN może wykazywać swoją aktywność podobnie jak analogiczne związki syntetyzowane w komórkach nerwowych. W sytuacjach takich dochodzi do patologicznego stymulowania pobudzenia w synapsach pomiędzy neuronami i astrocytami.

Merkaptany są tioalkoholami, neurotoksynami powstającymi w jelitach z cysteiny. W obrębie OUN pobudzają wolne rodniki oraz reaktywne formy tlenu co skutkuje licznymi uszkodzeniami wewnątrzkomórkowych procesów metabolicznych. Należy pamiętać, że kaptopril, cysteamina i niektóre inne, rzadziej stosowane leki są tiolami, substratami merkaptanów.

Dzięki zastosowaniu MRI wykazano istotną rolę manganu w patogenezie HE. Największe ilości manganu występują w pełnoziarnistych produktach zbożowych, orzechach, zielonych warzywach i herbacie. Wchłonięty z przewodu pokarmowego mangan metabolizowany jest w hepatocytach, a następnie eliminowany z żółcią. Jest antyoksydantem, ma istotne znaczenie w przemianach cholesterolu, jest koenzymem wielu reakcji komórkowych, w tym przebiegających w komórkach OUN. Zaburzenia metabolizmu wątroby prowadzą do wzrostu stężenia manganu w surowicy. Mangan ten dostaje się do OUN i odkłada głównie w strukturze gałki błędej (efektem są zaburzenia ruchowe), wzgórze, podwzgórze, jądrach podstawy mózgu, a czasem w korze mózgu. Mangan w istotny sposób zaburza działanie dopaminy i receptorów dopaminergicznych, a ponadto jest jednym z najważniejszych czynników odpowiedzialnych za powstawanie astrocytów Alzheimer typu II. Najczęstsze, pierwotne objawy związane z odkładaniem się manganu to objawy uszkodzenia układu pozapiramidowego z objawami podobnymi do choroby Parkinsona, drżeniem, dystonią, zaburzeniami widzenia, chodzie na palcach z pochyłą do przodu sylwetką. Bardzo często są one mylnie rozpoznawane jako niepożądane działanie haloperidolu u pacjentów pobudzonych, u których lek ten jest stosowany [9].

Uważa się, że istotne znacznie w rozwoju HE mają neurosteroidy syntetyzowane głównie w mitochondriach astrocytów. Ich działanie polega na pobudzeniu receptorów $GABA_A$. Wykazano, że amoniak jak i mangan zwiększają syntezę i translokację neurosteroidów w astrocytach [2].

Diagnostyka encefalopatii wątrobowej

Elementami istotnymi w diagnostyce chorych, u których podejrzewamy wystąpienie encefalopatii wątrobowej są:

- wywiad choroby wskazujący na zdiagnozowaną w przeszłości chorobę miąższu wątroby,
- ocena świadomości pacjenta z jednoczesną analizą wyników klinicznych testów HE (testy West Haven, Parson-Smith, Trey, Burns i Sanders, Opolon, Joins i inne),
- ocena stanu pacjenta na podstawie testów neuropsychometrycznych i neuropsychologicznych (testy rysunkowe, łączenia cyfr),
- występowanie hiperwentylacji, grubofalistego drżenia rąk oraz wyczuwalnego fetoru z ust (zapach amoniaku),
- wysokie stężenie amoniaku we krwi,
- wyniki badań biochemicznych wskazujące na uszkodzenie wątroby,
- obecność spowolnionych fal mózgowych w ocenie EEG.

Obserwowane objawy są użyteczne w rozpoznaniu HE, jednak nie są specyficzne dla tego rozpoznania. Istnieją liczne czynniki toksyczne mogące powodować zespoły zbliżone do HE. Środki odurzające, leki nasenne, uspokajające mogą wpływać na wystąpienie objawów sugerujących HE. Przewlekłe uszkodzenie wątroby alkoholem może prowadzić do wystąpienia HE, ale samo alkoholowe uszkodzenie mózgu, encefalopatia Wernickego oraz alkoholowe zwyrodnienie mózdzku mogą również powodować wystąpienie objawów sugerujących HE. Należy również pamiętać o możliwości nakładania się kilku zespołów chorobowych.

W opisie stopnia zaawansowania HE przydatne mogą być skale klasyfikacyjne. Funkcjonują obecnie dwie skale: starsza i subiektywna klasyfikacja West Haven (WHC) oraz nowsza, oparta na wskaźnikach subiektywnych i obiektywnych skala HESA (Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm) [10]. Skale oceny zostały omówione szczegółowo w rozdziale poświęconym obiektywizacji oceny w hepatologii w niniejszym numerze MSR Hepatologia 2013. Obecnie podejmowane są próby stworzenia standardów terapeutycznych zależnych od liczby punktów określonych w klasyfikacji HESA.

Leczenie

Pomimo różnych przyczyn odpowiedzialnych za wystąpienie HE, uważa się, że stosowana terapia powinna być empiryczna, wielokierunkowa. W terapii takiej uwzględnia się [2]:

- dietę warzywną wzbogaconą w rozgałęzione aminokwasy, lub infuzję rozgałęzionych aminokwasów alifatycznych,
- stosowanie laktulozy (doustnie 15–30 ml dwa razy dziennie),
- stosowanie rifaksyminy (doustnie 550 mg dwa razy dziennie),
- suplementację cynku - siarczan lub octan cynku (doustnie 600 mg dziennie),
- stosowanie bromokryptyny (doustna 15–60 mg dwa razy dziennie),
- stosowanie L-asparaginianornityny (Hepa-Merz) (doustnie 6g trzy razy dziennie).

Spośród wymienionych leków jedynie rifaksymina oraz laktuloza zostały zatwierdzone przez FDA jak skuteczne leki w terapii HE [2].

Piśmiennictwo:

1. Cordoba J, Minguez B: Hepatic Encephalopathy. *Sem Liv Dis*, 2008; 1: 70–80
2. Prakash R, Mullen KD: Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010; 7: 515–25
3. Lockwood AH, Yap EWH, Wong WH: Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J Cer Blood Flow Metab*, 1991; 11: 337–41
4. Knaś M, Dutkiewicz E, Borzym-Kluczyk M, Zwierz K: Biochemical basis of hepatic encephalopathy. *Med Sci Hepatol*, 2007; 7: 99–103
5. Butterworth R: Pathophysiology of hepatic encephalopathy: A new look at ammonia. *Metab Brain Dis*, 2002; 17: 221–27
6. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R: Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol*, 2004; 40: 247–54
7. Romero-Gómez M, Ramos-Guerrero R, Grande L i wsp.: Intestinal glutaminase activity is increased in liver cirrhosis and correlates with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 2004; 1: 49–54
8. Shawcross DL, Wright G, OldeDamink SW, Jalan R: Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 2007; 22: 125–38
9. Chalela JA, Bonilla L, Neyens R, Hays R: Manganese Encephalopathy: An Under-Recognized Condition in the Intensive Care Unit. *Neurocrit Care*, 2011; 14: 456–58
10. Hassanein TI, Hilsabeck RC, Perry W: Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA). *Dig Dis Sci*, 2008; 53: 529–38
11. Jindal A, Kumar M, Sarin SK: Management of acute hepatitis B and reactivation of hepatitis B. *Liv Internat* 2013;(Suppl.1): 164–75
12. Yuan D, Liu F, Wei YG i wsp.: Adult-to-adult living donor liver transplantation for acute liver failure in China. *World J Gastroenterol*, 2012; 48: 7234–41

Skuteczna terapia HE prowadzi do klinicznego zmniejszenia lub ustąpienia HE w ciągu 24–48 godzin. W przypadku utrzymywania się objawów HE pomimo stosowanej terapii ponad 72 godziny należy skorygować rozpoznanie i stosowane leczenie.

W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się stosowaniu terapii przeciwwirusowej wśród zakażonych HBV, z encefalopatią wynikającą z niewydolności wątroby. Większość badaczy wskazuje na konieczność stosowania analogów nukleoty(zy) dowych wśród chorych z reaktywacją HBV. Coraz częstsze są próby leczenia analogami nukleoty(zy) dowymi chorych z encefalopatią wątrobową w przebiegu ostrego zakażenia HBV, u których stężenie bilirubiny jest powyżej 10 mg/dl, a INR>1,6 [11].

Systemy wspomagania wątroby

Aktualnie wiele uwagi poświęca się zastosowaniu systemów wspomagających wątrobę w procesach detoksykacji. Są to zabiegi wykorzystujące sprzęt służący do wymiany osocza (zabiegi plazmaferezy) lub oczyszczeniu osocza z toksyn (system MARS-molecular adsorbents recirculating system, dializy). Systemy te mają zastosowanie głównie w sytuacji oczekiwania przez pacjenta na przeszczep wątroby. Pozwalają one wydłużyć czas utrzymania chorego w odpowiednim stanie klinicznym w okresie oczekiwania na przeszczep. Zabiegi te nie wpływają na poprawę stanu wątroby, a liczne, potencjalne działania niepożądane w znacznym stopniu limitują ich zastosowanie.

Przeszczepienia wątroby

Transplantacja wątroby jest coraz częściej stosowaną metodą leczenia chorych z encefalopatią występującą w przebiegu niewydolności wątroby. Systematyczna i profesjonalna opieka nad chorymi z postępującym uszkodzeniem wątroby, odpowiednio przeprowadzona kwalifikacja, a następnie przeszczep wątroby daje bardzo dobre wyniki terapeutyczne. Dotyczy to głównie chorych z przewlekłymi uszkodzeniami wątroby. Przeżywalność chorych po przeszczepieniach wątroby wykonanych z powodu ostrej niewydolności tego narządu jest niestety znacznie gorsza w porównaniu do przeszczepów terminowych [12].

Medical Science Review – Hepatology (MSR) jest publikacją pogładowo-edukacyjną wydawaną w języku polskim, prezentującą najnowszą wiedzę oraz osiągnięcia polskich naukowców i badaczy w hepatologii.

MSR ukazuje się raz w roku. Redakcja przyjmuje do druku artykuły w języku polskim (z angielskim tytułem, streszczeniem i słowami kluczowymi). Na prośbę pierwszego autora Redakcja może zlecić tłumaczenie wykwalifikowanemu tłumaczowi na koszt autora(ów).

Redakcja MSR uznaje zasady zawarte w Deklaracji Helsińskiej i w związku z tym oczekuje od autorów, aby wszelkie badania wykonane z udziałem człowieka zostały przeprowadzone zgodnie z tymi zasadami.

W przypadku eksperymentów na zwierzętach wymagamy przestrzegania Międzynarodowych zasad i wytycznych w zakresie udziału zwierząt w badaniach i edukacji, wydanych przez Komisję d/s Badań na Zwierzętach przy Nowojorskiej Akademii Nauk. Wymagana jest również zgoda komisji bioetycznej właściwej dla głównego autora na prowadzenie eksperymentów z udziałem ludzi lub zwierząt. Wskazane jest załączenie kopii wyżej wymienionego dokumentu do złożonej pracy.

Regulamin recenzowania i przyjmowania prac

Redakcja rozpatruje nadesłane prace oryginalne i kazuistyczne, które zostaną uznane przez recenzentów i redaktorów za właściwe pod względem tematyki i stanowiące oryginalny wkład do postępu w nauce i/lub praktyce klinicznej lub posiadają pożądaną wartość dydaktyczną (szkoleniową). Podpis pierwszego autora pod oświadczeniem jest równoznaczny ze stwierdzeniem, że:

- złożona praca jest własna,
- praca nie była nigdzie wcześniej publikowana tak w całości, jak i w istotnej części w druku lub mediach elektronicznych,
- wyniki badań nie zostały przedtem opublikowane lub złożone do druku,
- wszyscy autorzy wyrażają zgodę na publikację przedstawionego materiału.

Otrzymany manuskrypt jest na wstępie oceniany przez zespół redakcyjny MSR pod względem poprawności przygotowania manuskryptu, dokumentacji fotograficznej, obecności zgody wszystkich autorów na publikację w Medical Science Review – Hepatology. Manuskrypty niekompletne będą zwracane autorom do uzupełnienia bez analizy merytorycznej.

Manuskrypt, co do którego nie ma uwag wstępnych, zostaje opatrzony kolejnym numerem, o którym informuje się autora korespondencyjnego. Maszynopis każdej pracy poddaje się recenzjom. Kompetentnych recenzentów wyznacza Redaktor Naczelny. Recenzenci przygotowują opinie, które

zawierają uzasadnione zalecenia i sugestie poprawek i uzupełnień treści i formy artykułu. Recenzje są anonimowe.

Dyskwalifikacja nadesłanego maszynopisu wymaga dwóch negatywnych recenzji. Redaktor Naczelny zastrzega sobie prawo odmowy druku pracy zawierającej wyniki badań, w których nie przestrzegano zasad etycznych eksperymentu klinicznego sformułowanych w deklaracji Światowego Zgromadzenia Medycznego w Helsinkach w r. 1964, w Tokio w 1975 i w zaleceniach Światowej Organizacji Zdrowia w 1982 r.

Ostateczna decyzja o przyjęciu pracy do druku lub jej odrzuceniu należy do uprawnień Kolegium Redakcyjnego i nie podlega odwołaniu. Podjętych decyzji Kolegium Redakcyjne nie musi uzasadniać.

Proces recenzowania pracy nie powinien trwać dłużej niż 3–4 tygodnie, jednak Redakcja nie może zagwarantować określonego terminu podjęcia decyzji.

Sprzeczność interesów

Redakcja MSR oczekuje, że autorzy artykułów nie będą mieli udziału finansowego w firmie mającej w ofercie produkt przedstawiany w tekście lub w innej firmie konkurującej z tą firmą.

Autorzy artykułu naukowego powinni ujawnić w momencie złożenia pracy istnienie jakichkolwiek umów z firmą, której produkt jest przedmiotem dyskusji w pracy. Podczas procesu recenzowania informacje te pozostają do wyłącznej wiadomości Redakcji i nie będą miały wpływu na naukową ocenę pracy. Jednak w momencie zatwierdzania artykułu do druku, Redakcja uzgodni z autorem formę upowszechnienia tej informacji lub odstąpi od tego.

Regulamin pracy czasopisma wymaga, aby recenzenci, redaktorzy, zastępcy redaktorów i honorowi redaktorzy ujawnili w piśmie do redaktora naczelnego istnienie jakichkolwiek związków, które mogłyby stanowić podstawę do podejrzenia konfliktu interesów wobec autora pracy. Pismo winno zawierać ujawnienie umów z firmą komercyjną związaną z przedstawianym w artykule produktem medycznym.

Zezwolenia na druk

Materiałom wykorzystanym z innych źródeł musi towarzyszyć pisemna zgoda pierwszego autora, jak i wydawcy pierwotnej publikacji, w której materiał ten został opublikowany, w których wyrażona jest zgoda na przedruk na łamach MSR – Hepatology.

W stosunku do prac, które są w trakcie przygotowania do druku należy uzyskać zgodę na piśmie od autorów, osoby, jak również Redakcji czasopisma które udostępniło dane niepublikowane lub informacje ustne wykorzystywane w artykule.

Poufność informacji o pacjencie

Zmiana danych biograficznych pacjenta w celu ochrony tożsamości stanowi manipulację danych i nie powinna mieć miejsca. Niemniej jednak autorzy prac naukowych mają obowiązek ochraniać dane osobowe pacjenta. Publikować należy wyłącznie informacje o znaczeniu naukowym czy klinicznym. W związku z tym, jeżeli zawarte w artykule informacje umożliwiają w jakikolwiek sposób ustalenie tożsamości badanej osoby, autorzy muszą uzyskać pisemną zgodą tej osoby lub jej opiekuna na opublikowanie jej wyników, w tym zdjęć fotograficznych, obrazów radiologicznych i innych przed złożeniem pracy do druku. Szczegóły dotyczące rasy, pochodzenia etnicznego, kulturowego i religii osoby badanej powinny być podane wyłącznie w przypadku, gdy, zdaniem autora, wywierają wpływ na przebieg choroby i/lub leczenia dyskutowanego w danym tekście.

Prawa autorskie

Po akceptacji pracy do druku złożone materiały stają się własnością Medical Science Review – Hepatology i nie mogą się ukazywać w innej publikacji bez pisemnej zgody wydawcy.

Za datę przyjęcia do druku uważa się datę nadesłania ostatecznej wersji artykułu lub jego części. Redakcja nie dostarcza odbitek autorskich.

Odpowiedzialność cywilna

Wydawca wraz z Redaktorem Naczelnym i Radą Naukową czynią wszelkie starania, aby zapewnić rzetelność informacji, opinii i stwierdzeń zawartych w artykule ukazującym się w MSR – Hepatology. Niemniej jednak za treść artykułów i reklam odpowiada wyłącznie autor, sponsor lub firma marketingowa. Zgodnie z powyższym ani Wydawca, ani Redaktor Naczelný, ani Rada Naukowa nie ponoszą odpowiedzialności za skutki ewentualnych nierzetelności.

Redakcja stara się zapewnić w zakresie publikacji rzetelność dawkowania leków i innych danych ilościowych. Jednakowoż Redakcja zaleca czytelnikom, aby wszystkie metody i techniki polegające na podawaniu leków opisane w MSR, były stosowane wyłącznie zgodnie z instrukcjami i zaleceniami producentów leków lub sprzętu, wydanymi w kraju danego czytelnika.

Kategorie artykułów

Redakcja Medical Science Review – Hepatology przyjmuje do druku wyłącznie **prace przeglądowe**, tj. doniesienia przedstawiające obecny stan wiedzy na dany temat, ze szczególnym uwzględnieniem bieżących kontrowersji, podejścia teoretycznego i praktycznego do zagadnienia, nierozwiązanych problemów itp, uwzględniające właściwie dobrane piśmiennictwo.

Instrukcja dla autorów

Niniejszy regulamin jest zgodny z wytycznymi opracowanymi przez Wspólny Komitet Wydawców Czasopism Biomedycznych, opublikowanymi w opracowaniu pt.: „Jednolite wymagania dotyczące prac złożonych do druku w czasopiśmie biomedycznych” (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals N Eng J Med 1997; 336: 309–15; www.acponline.org/journals/resource/unifreq.htm).

Przygotowywanie i nadsyłanie manuskryptów

Manuskrypt powinien być przygotowany w formacie MS Word. Ryciny i zdjęcia w postaci elektronicznej. Autorzy są proszeni o przesłanie manuskryptu drogą elektroniczną na adres: a.klimaszewska@isl-science.com

Strona tytułowa

Praca powinna posiadać stronę tytułową, na której znajdują się następujące informacje:

- pełny tytuł artykułu w języku polskim i angielskim,
- imię i nazwisko każdego autora (bez tytułów) jednostkę organizacyjną każdego autora (miejsce pracy) z dokładnym adresem,
- streszczenie wyłącznie w języku angielskim,
- 3–6 słów kluczowych w języku polskim i angielskim, wybranych zgodnie z systemem MeSH (Medical Subject Headings, Index Medicus, MEDLINE),
- imię i nazwisko, tytuł, adres, numer telefonu i/lub faksu, ewentualnie adres e-mail pierwszego autora, który odpowiada za przygotowanie pracy do druku,
- źródła wsparcia materialnego w postaci grantów i dotacji, subwencji, sprzętu, leków itp, jeżeli taki istnieje.

Streszczenia

Streszczenia nadesłane w języku angielskim nie powinny przekraczać 250 słów.

Układ tekstu

W tekście artykułu należy wyodrębnić: Wprowadzenie (lub Wstęp), Wnioski oraz Piśmiennictwo. Po obligatoryjnym dziale Wprowadzenie (lub Wstęp) pozostała część tekstu może zostać podzielona wg uznania autorów.

Przed piśmiennictwem, w razie potrzeby, można załączyć Podziękowania. Każdy z tych działów musi być wyraźnie wydzielony tytułem zaznaczonym grubszym drukiem.

Wprowadzenie (lub **Wstęp**) obejmuje naukowe i/lub kliniczne uzasadnienie podjęcia tematu, główne zagadnienia i kontrowersje.

Wnioski powinny stanowić podsumowanie pracy.

Piśmiennictwo zawiera pozycje z literatury ponumerowane w kolejności ich występowania w tekście, wybrane pod względem ważności i dostępności. Pozycje występujące po raz pierwszy w tabelach lub rycinach należy ponumerować tak, aby utrzymać kolejność z pozycjami cytowanymi w tekście. Redakcja oczekuje na konsekwentne i staranne stosowanie stylu piśmiennictwa Index Medicus. W przypadku artykułu mającego nie więcej niż sześciu współautorów należy podać wszystkie nazwiska, natomiast w przypadku siedmiu lub więcej współautorów podaje się tylko pierwsze trzy nazwiska dodając „i wsp.”

Pytanie Testowe. Autor powinien nadesłać razem z kompletnym manuskrypcem 5 pytań w oparciu o artykuł; forma pytań zamknięta, z 4–5 wariantami odpowiedzi. Pytania należy przesłać wraz z zaznaczonymi odpowiedziami.

Dopuszczalne formaty cytowania

We wszystkich przypadkach prosimy zwrócić uwagę na stosowane znaki interpunkcyjne, oddzielające poszczególne pola bibliograficzne cytowanej pozycji. Źródła internetowe z racji łatwości zmian czy korekt powinny zawierać datę pobrania bądź przejrzenia pliku. Podając listę autorów należy użyć zwrotu „et al.”, jeśli ilość autorów cytowanej pozycji jest wyższa niż 3. Skróty tytułów cytowanych czasopism powinny być zgodne z MEDLINE

Typowy artykuł w czasopiśmie

Lahila R, Kluger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM: Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. *N Engl J Med*, 1979; 301: 1382–85

Ten sam artykuł z uwagi na pomyłki redakcyjne z opublikowaną później erratą

Koffler D, Reidenberg MM: Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide [errata opublikowana w: *N Engl J Med*, 1979; 302: 322–25]. *N Engl J Med*, 1979; 301: 1382–85

Artykuł opublikowany wyłącznie elektronicznie

Drayer DE, Koffler D: Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [periodyk online] 1995 Jan–Mar [cytowany 1996.06.05]; 1(1): [24 ekrany]. Dostępny pod adresem URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Artykuł bez autora

Cancer in South Africa [tekst redakcyjny]. *S Afr Med J*, 1994; 84: 15

Monografia z określonym(i) autorem(ami)

Ringsven MK, Bond D: Gerontology and leadership skills for nurses. Ilwyd. Alhany (NY), Delmar Publishers, 1996

Książka redagowana

Norman U, Redfern SJ (red.): Mental health care for elderly people. Nowy Jork, Churchill Livingstone, 1996

Książka wydana przez organizację

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the medical program. Waszyngton, The Institute, 1992

Rozdział w książce

Phillips SJ, Whisnant JR: Hypertension and stroke. W: Laragh JH, Brenner BM (eds.) Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. II wyd. Nowy Jork, Raven Press, 1995; 465–78

Materiały kongresowe

Kimura J, Shibasaki H (red.): Recent advances in clinical neurophysiology. Materiały z X Międzynarodowego Kongresu EMG i Neurofizjologii Klinicznej; 1995.10.15–19; Kyoto, Japonia. Amsterdam, Elsevier, 1996

Referat

Bengtsson S, Solheim BG: Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. W: Lun KG, Oegoulet P, Piemme TE, Rienhoff O (red.) MEDINFO 92. Materiały z VII Światowego Kongresu nt. Informatyki Medycznej; 1992.09.6–10; Genewa, Switzerland

Nie należy cytować, na ogół, abstraktów i przeglądów, jak również „niepublikowanych danych” oraz „informacji ustnej”. Jeżeli jednak są one niezbędne, można je włączyć do tekstu w odpowiednim miejscu.

Tabele i ilustracje. Tabele mają swoje numeracje w kolejności występowania pierwszego odwołania w tekście oraz krótki tytuł. W nagłówkach kolumn stosuje się krótkie hasła lub skróty. Wskazany jest najprostszy możliwy układ tabeli, bez zbędnych poziomych lub pionowych linii podziału. Wyjaśnienia, w tym tłumaczenia niestandardowych skrótów, należy umieścić w przypisach pod tabelą, nie zaś w samej tabeli. Dolne przypisy pod tabelą należy ponumerować odrębnie, zaczynając od 1 dla każdej tabeli. Należy się upewnić, czy każda tabela jest wymieniona w tekście.

Należy przedstawić pomiary statystyczne odmienności, jak np. odchylenie standardowe, standardowy błąd pomiaru średniej. Jeżeli dane pochodzą z innego źródła opubliko-

wanego lub niepublikowanego, należy uzyskać zgodę i podać źródło w pełnym cytacie.

Ryciny i zdjęcia powinny być wykonane profesjonalnie; niedopuszczalne są napisy ręczne lub dopisane na maszynie. Redakcja przyjmuje ryciny i zdjęcia w formie elektronicznej w możliwie najwyższej jakości (rozdzielczości). Litera, cyfry i symbole muszą być wszędzie jasne i równomierne, i mieć taki rozmiar, aby po zmniejszeniu w celu drukowania pozostały czytelne. Tytuły i wyjaśnienia należy pisać w podpisach, nie zaś na samych rycinach.

Ryciny powinny być ponumerowane w kolejności występowania pierwszego odwołania w tekście. Należy się upewnić, czy każda rycina jest wymieniona w tekście. Jeżeli dana rycina została już opublikowana, należy podać źródło i uzyskać pisemną zgodę osoby mającej prawa autorskie na przedruk materiału, za wyjątkiem dokumentów stanowiących dobro publiczne. Zdjęcia mogą być kolorowe lub czarno-białe. Redakcja drukuje standardowo zdjęcia w postaci czarno-białej. Istnieje możliwość wydrukowania zdjęcia w pełnych kolorach, za opłatą.

Zdjęcia mikroskopowe powinny mieć wewnętrzne oznaczenie skali. Używane w zdjęciu mikroskopowym symbole, strzałki i litery powinny być w kolorze kontrastującym z tłem. W przypadku fotografii badanych osób albo należy ukryć tożsamość, albo uzyskać pisemną zgodę na opublikowanie zdjęcia.

Legendy pod rycinami należy numerować cyframi arabskimi odpowiadającymi kolejnym rycinom.

Jednostki miary. Pomiar długości, wysokości, wagi i objętości powinny być podane w jednostkach metrycznych (np. metr, kilogram, litr i inne) lub w systemie dziesiętnym (np. decymetry). Temperatura musi być podana w stopniach Celsjusza. Ciśnienie tętnicze powinno być podane w milimetrach słupa rtęci. Wszystkie kliniczne pomiary hematologiczne i chemiczne powinny być podane w systemie metrycznym według Międzynarodowego Systemu Miar (SI). Alternatywne jednostki, nie pochodzące z tego systemu, powinny być dodane w nawiasach.

Skróty i symbole. Redakcja wymaga stosowania jedynie standardowych skrótów. Nie należy używać skrótów w tytule i w streszczeniach. Pełna wersja terminu, dla którego używa się danego skrótu, musi być podana przed pierwszym wystąpieniem skrótu w tekście, za wyjątkiem standardowych jednostek miar.

Wysłanie artykułu do czasopisma

Autorzy są proszeni o przesłanie manuskryptu drogą elektroniczną na adres: a.klimaszewska@isl-science.com

Manuskryptowi powinien towarzyszyć list przewodni podpisany, w miarę możliwości, przez wszystkich autorów. List ten powinien zawierać:

- 1) oświadczenie, dotyczące statusu danej pracy, faktu, że nie była dotąd opublikowana, albo została opublikowana częściowo w innej redakcji, według wytycznych zawartych powyżej,
- 2) zaświadczenie, ujawniające istnienie ewentualnych związków finansowych (w tym informacje dotyczące np. grantu, z podaniem źródła i numeru grantu) lub powiązań mogących budzić zastrzeżenia (zob. powyżej: konflikt interesów),
- 3) oświadczenie, że wszyscy autorzy czytali i potwierdzili, że określone powyżej wymagania dotyczące współautorstwa zgodnie z powyższym zostały spełnione oraz, że każdy autor uważa, że złożony tekst stanowi rzetelną pracę wszystkich wymienionych autorów,
- 4) dane personalne, adres i telefony głównego autora, który odpowiada za porozumiewanie się z pozostałymi w sprawach dotyczących ewentualnych korekt i końcowego zażyczenia „szczotki” autorskiej (jeżeli autornie poda odrębnego adresu do korespondencji dla czytelników, adres ten zostanie wydrukowany na końcu opublikowanej pracy jako „adres do korespondencji”) do druku.

Należy załączyć również zgody na przedruki opublikowanych materiałów, na wykorzystanie reprodukcji publikowanych materiałów, na użycie zdjęć lub podawanie danych o osobach, których tożsamość można ustalić oraz zgody na imienne wyróżnienie osób za ich wkład.

Wszystkie materiały ukazują się czarno-białym drukiem, jednak na życzenie autorów istnieje możliwość zamówienia kolorowych zdjęć.

Redakcja Medical Science Review – Hepatology uważa w/w warunki za spełnione, jeżeli złożony zostanie podpis pierwszego autora.

Komplet materiałów należy przesłać do redakcji na adres:
e-mail: a.klimaszewska@isl-science.com