

Niewydolność wątroby puka do drzwi

Jane Macnaughtan, Howard Thomas

Department of Hepatology,
Imperial College, London

Liver failure at the front door
Clinical Medicine 2010; 10 (1):
73-78

Tłum. Wojciech Grądalski



Ostra niewydolność wątroby nakładająca się na przewlekłą (ACLF – *acute on chronic liver failure*) jest często występującym zespołem klinicznym z niekorzystnym rokowaniem, często powikłanym niewydolnością wielonarządową. Na ogół objawia się występowaniem żółtaczki, encefalopatii wątrobowej (HE – *hepatic encephalopathy*) oraz zespołu wątrobowo-nerkowego (HRS – *hepatorenal syndrome*). Do najczęstszych czynników wyzwalających jego rozwój należą krwawienie z żyłaków przełyku lub żołądka, sepsa, alkohol oraz leki. Kluczową rolę odgrywa udzielenie natychmiastowej pomocy medycznej. W przypadku krwawienia z żyłaków wczesne leczenie endoskopowe i farmakologiczne poprawia rokowanie; w tym przypadku należy także zastosować empiryczną antybiotykoterapię. Sepsa może początkowo przebiegać w sposób utajony, zawsze konieczna jest diagnostyka w kierunku samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej (SBP – *spontaneous bacterial peritonitis*). Pacjenci, u których wystąpiło to powikłanie, są szczególnie narażeni na pojawienie się zespołu wątrobowo-nerkowego. Chorego z ACLF należy jak najszybciej przekazać do specjalistycznego ośrodka.

Także ostra niewydolność wątroby (ALF – *acute liver failure*) przebiega z niewydolnością wielonarządową i wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Jedynym skutecznym leczeniem jest przeszczepienie wątroby, dlatego tak duże znaczenie ma wczesne rozpoznanie choroby i zgłoszenie pacjenta do regionalnego ośrodka transplantacyjnego. U pacjenta z ostrą niewydolnością wątroby należy regularnie dokonywać oceny kli-

nicznej, a także monitorować najważniejsze parametry laboratoryjne, w szczególności czas protrombinowy (PT), stężenie bilirubiny i kreatyniny oraz wartości pH, gdyż mają one istotne znaczenie prognostyczne.

Szczegółowe omówienie zagadnień patofizjologicznych oraz postępowania w ostrej niewydolności wątroby i ACLF wykracza poza ramy tego artykułu. Celem tej publikacji jest natomiast zaprezentowanie kluczowych zasad wstępnej oceny i leczenia pacjentów z niewydolnością wątroby.

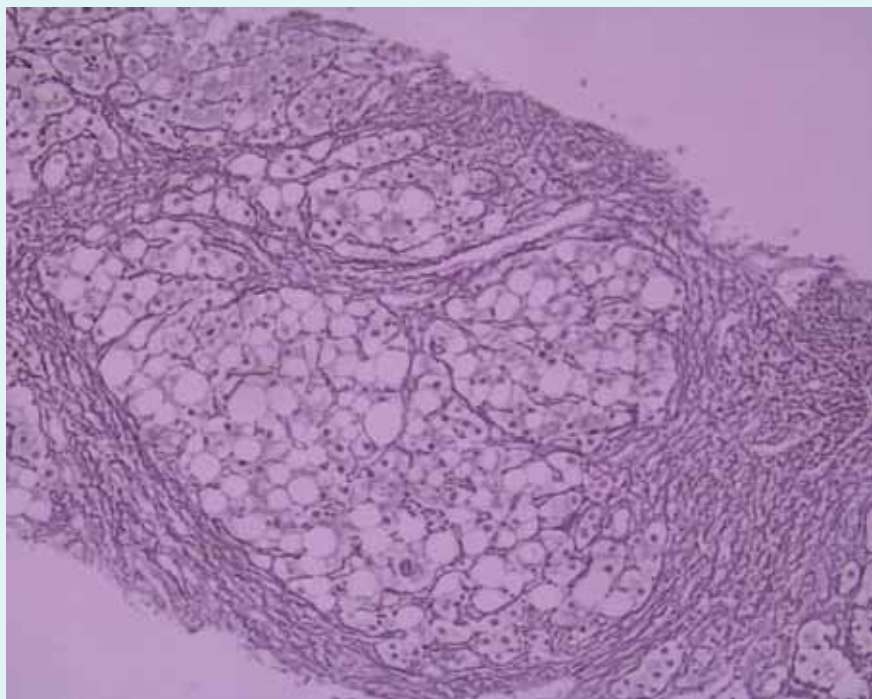
Ostra niewydolność wątroby nakładająca się na przewlekłą (ACLF)

Definicja

Ostra niewydolność wątroby nakładająca się na przewlekłą to ostre pogorszenie czynności wątroby trwające od 2 do 4 tygodni, związane zazwyczaj z wystąpieniem czynnika wyzwalającego, prowadzące do znacznego pogorszenia stanu ogólnego pacjenta, rozwoju żółtaczki i encefalopatii wątrobowej lub zespołu wątrobowo-nerkowego, z wysoką punkcją w skali SOFA/APACHE.¹

Epidemiologia

Zachorowalność na marskość wątroby w Wielkiej Brytanii szacuje się na 17/100 000 rocznie, a chorobowość na 76 przypadków/100 000 dorosłych >25. r.ż., jednak dokładne dane nie są znane; w 10-letniej obserwacji zanotowano wzrost odpowiednio o 45% i 68%. Wskaźnik umieralności z powodu marskości wątroby od 1970 r. wzrósł ponadczterokrotnie. Przyczyną ponad 80% zgonów z powodu chorób wątroby w Wielkiej Brytanii jest marskość poalkoholowa.



□ Rycina 1. Marskość wątroby

Wprowadzenie

Marskość wątroby

Badanie histopatologiczne jest złotym standardem diagnostycznym marskości wątroby. Stan ten cechuje się intensywnym, rozlanym włóknieniem powodującym zaburzenia cytoarchitektury narządu i powstawaniem guzków (ryc. 1), co prowadzi do rozwoju nadciśnienia w układzie wrotnym oraz progresji do schyłkowej choroby wątroby (ESLD – *end-stage liver disease*). Powszechne nadużywanie alkoholu w Wielkiej Brytanii ma odbicie w ciągle rosnącej częstości występowania alkoholowej choroby wątroby i stanowi wiodącą przyczynę marskości. Inne przyczyny to: wirusowe zapalenia wątroby, autoimmunologiczne i metaboliczne choroby wątroby oraz niedobór α -1-antytrypsyny (tab. 1).

Nasilenie stopnia upośledzenia czynności wątroby może być określone za pomocą skali Childa–Pugha lub brytyjskiej skali MELD (Model of End-stage Liver Disease); oba narzędzia mają wartość prognostyczną. U pacjenta z marskością wątroby może dochodzić do niewydolności narządu stopniowo, na skutek progresji przewlekłej choroby wątroby, lub skokowo, wtórnie do któregoś z czynników wyzwalających. ACLF może wystąpić w przebiegu krwawienia z żyłaków przełyku lub żołądka, sepsy, niedokrwienia lub bezpośredniego uszkodzenia wątroby przez alkohol, leki hepatotoksyczne lub wirusy hepatotropowe.

Patofizjologia

Mechanizm rozwoju ACLF nie jest do końca poznany. Wydaje się, że kluczową rolę w patogenezie tego stanu odgrywa proces zapalny. Historia naturalna przewlekłej choroby wątroby obejmuje powolne

powstawanie nadciśnienia wrotnego, wodobrzusza oraz progresję do zespołu wątrobowo-nerkowego. Możliwy jest też gwałtowny rozwój wszystkich objawów pod wpływem czynników wyzwalających.

Żylaki przełyku

Powstają na podłożu nadciśnienia w układzie wrotnym. Ciśnienie w żyłce wątrobowej >12 mmHg znacznie zwiększa ryzyko krwawienia z żyłaków. Do pozostałych czynników ryzyka należą stopień zaawansowania żyłaków, stopień uszkodzenia wątroby oraz zaburzenia w układzie krzepnięcia.

Wodobrzusze w przebiegu marskości

Wodobrzusze w przebiegu marskości wątroby jest następstwem nadciśnienia wrotnego z retencją soli i płynów (wynik stymulacji układu renina–angiotensyna–aldosteron). Znacznie mniej istotny jest wpływ ciśnienia onkotycznego krwi zmniejszonego na skutek hypoalbuminemii.

Zespół wątrobowo-nerkowy

Zespół wątrobowo-nerkowy jest zespołem czynnościowym, w którym niewydolność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy >133 $\mu\text{mol/l}$ [$>1,5$ mg/dl]) rozwija się na skutek zaawansowanej niewydolności wątroby i wodobrzusza, przy braku zaburzeń strukturalnych w obrębie nerek. Rycina 2 przedstawia w uproszczeniu patofizjologiczny mechanizm prowadzący do aktywacji układów naczynioskurczowych, wpływających także na naczynia nerkowe. Wystąpienie zespołu wątrobowo-nerkowego wiąże się z niekorzystnym rokowaniem i przyczynia do rozwoju schyłkowej cho-

Tabela 1. Przyczyny marskości

- Alkohol
- Wirusowe zapalenie wątroby typu B
- Wirusowe zapalenie wątroby typu C
- Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych
- Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie wątroby
- Stwardniające zapalenie dróg żółciowych
- Hemochromatoza
- Choroba Wilsona
- Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby
- Niedobór α -1-antytrypsyny
- Przewlekły zespół Budda–Chiari

roby wątroby. Wyróżnia się dwie postacie zespołu wątrobowo-nerkowego:

typ I – objawia się 50% zmniejszeniem klirensu kreatyniny (do <20 ml/min) w ciągu 2 tygodni i wiąże się z gorszym rokowaniem

typ II – cechuje się bardziej przewlekłym początkiem.

Encefalopatia wątrobowa

Do rozwoju encefalopatii wątrobowej w przebiegu ACLF przyczyniają się hiperamonemia i procesy zapalne. Na modelu zwierzęcym udowodniono wpływ amoniaku we krwi na upośledzenie funkcji neutrofilów.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny marskości wątroby obejmuje charakterystyczne obwodowo położone zmiany, takie jak np. rumień dłoni, pajączki na skórze, żółtaczkę, powiększenie śledziony, wodobrzusz oraz encefalopatię. Objawy u poszczególnych pacjentów mogą się różnić w znaczący sposób; u niektórych przeważają skutki nadciśnienia w układzie wrotnym, u innych – upośledzenia syntezy wątrobowej czy ogólnoustrojowej reakcji zapalnej.

Krwawienie z żyłaków przełyku

Krwawienie z żyłaków może objawiać się masywnymi albo początkowo niewielkimi krwistymi wymiotami, smolistymi stolcami lub krwawieniem z odbytu; często towarzyszą mu wyraźne zaburzenia hemodynamiczne. U pacjentów z rozpoznanymi żyłakami, leczonych β -adrenolitykami, może nie pojawić się odruchowa tachykardia. Należy zawsze rozważyć możliwość wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc.

Sepsa

Pacjenci z marskością wątroby mają upośledzoną odporność, dlatego zakażenie ogólnoustrojowe może rozwijać się w sposób podstępny. Należy zatem w tej grupie chorych przyjąć mniej restrykcyjne kryteria rozpoznania sepsy, w szczególności samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej. Do 50% przypadków przebiega bezobjawowo i może być powikłane zespołem wątrobowo-nerkowym.

Encefalopatia wątrobowa

Początkowo może być nieznaczna, objawiająca się jedynie umiarkowanymi zaburzeniami koncentracji, odwróceniem cyklu snu i czuwania czy grubofalistym drżeniem rąk (*asterixis*). W zaawansowanej postaci pacjent osiąga ≤ 8 pkt w skali GCS (Glasgow Coma Scale). Należy wykluczyć możliwe do wyeliminowania przyczyny encefalopatii, takie jak sepsa, krwawienie z żyłaków, zaparcie czy zaburzenia elektrolitowe. Nie powinno się stosować leków o działaniu sedatywnym. W przebiegu marskości wątroby niejednokrotnie występuje koagulopatia, zatem należy uwzględnić krwawienie śródczaszkowe.

Do innych czynników wywołujących ACLF należą alkohol i leki, najczęściej niesteroidowe leki przeciwzapalne i leki przeciwbakteryjne.

Diagnostyka

Badania laboratoryjne

Najważniejsze znaczenie mają: czas protrombinowy (PT), stężenie bilirubiny, kreatyniny i albumin; odzwierciedlają one zdolność wytwórczą wątroby. Aktywność aminotransferaz, γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP) oraz fosfatazy alkalicznej mogą sugerować przyczynę uszkodzenia wątroby. W alkoholowym zapaleniu wątroby współczynnik AspAT/AlAT wynosi często >2 . W morfologii obserwuje się ponadto trombocytopenię i leukopenię, cechy hiperplenizmu, czyli pośrednio nadciśnienia w układzie wrotnym. W tej grupie pacjentów powinno się rutynowo pobierać krew na posiew z uwagi na zwiększone ryzyko sepsy. Jeśli objawy występują *de novo*, należy przeprowadzić nieinwazyjne badania obrazowe wątroby (tab. 2). W tabeli 3 przedstawiono dodatkowe badania w diagnostyce ostrej niewydolności wątroby.

Diagnostyczne nakłucie otrzewnej

U pacjenta z zaostrzeniem przewlekłej niewydolności wątroby i wodobrzuszem należy pobrać płyn z otrzewnej do badania mikroskopowego, posiewu oraz badania biochemicznego. Posiew należy wykonać na podłożu z dodatkiem krwi w celu zwiększenia wartości diagnostycznej. Liczba wielojądrowych komórek $>250/\text{mm}^3$ płynu pozwala na rozpoznanie samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej. Najczęściej udaje się wyhodować pojedyncze gatunki jelitowych bakterii Gram-ujemnych. Flora mieszana sugeruje perforację jelita.

Badania radiologiczne

Na początkowym etapie diagnostyki ważną rolę odgrywa badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej metodą Dopplera. Badanie to pozwala potwierdzić występowanie cech przewlekłej choroby wątroby. Ocena drożności żył wątrobowej i wrotnej umożliwia wykluczenie ostrego zespołu Budda–Chiari i zakrzepicy żyły wrotnej.

Postępowanie w krwawieniu z żyłaków przełyku lub żołądka Resuscytacja

Pacjenci z krwawieniem z żyłaków powinni być leczeni na oddziale intensywnej opieki medycznej. Najważniejsze jest szybkie pod-

jęcie resuscytacji. Należy utrzymywać drożność dróg oddechowych z powodu znacznego ryzyka zachłyśnięcia oraz założyć kaniulę do żyły o dużej średnicy, czyli wkłucie centralne. W leczeniu stosuje się wlewy dożylnie krystaloidów, masy erythrocytarnej i innych preparatów krwiopochodnych. Celem terapeutycznym jest utrzymanie stężenia hemoglobiny > 10 g/dl i wyrównanie zaburzeń krzepnięcia. Należy podać także witaminę K dożylnie, lecz zwykle nie ma to szybkiego wpływu na hemostazę.

Leczenie farmakologiczne

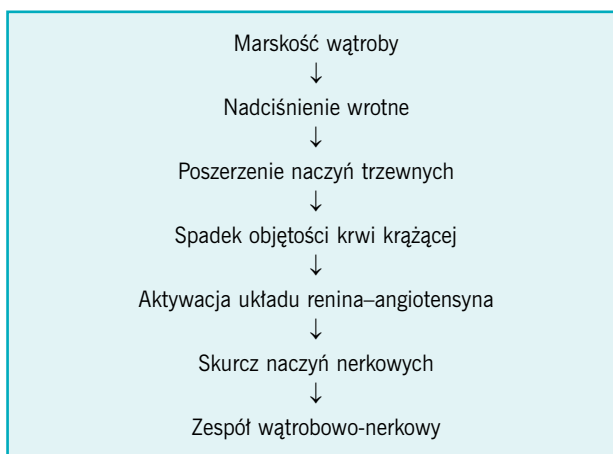
Leczenie opiera się na stosowaniu leków obkurczających naczynia krwionośne trzewne, powodujących obniżenie ciśnienia wrotnego. Dostępne są terlipresyna, somatostatyna i oktreotyd. Terlipresyna (pochodna wazopresyny) cechuje się dużą skutecznością. Badania kliniczne wykazały, że stosowanie tego leku tamuje krwawienie z żyłaków w 75-80% przypadków w ciągu 48 h, bez zastosowania leczenia endoskopowego³ – jest to jedyny lek zwiększający przeżywalność.⁴ Uważa się także, że działa renoprotekcyjnie. Terlipresyna w niewielkim stopniu zwiększa ryzyko skurczu tętnic wieńcowych i obwodowych oraz arytmii, dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie EKG, a w trakcie leczenia kontrolować parametry pracy serca. Taką terapię stosuje się przez 2-5 dni. W celu zapobiegania rozwojowi sepsy, będącej niezależnym czynnikiem prognostycznym niepowodzenia w leczeniu krwawienia lub jego wczesnego nawrotu, należy stosować leki przeciwbakteryjne działające na wiele czynników chorobotwórczych.^{5,6}

Endoskopia

U każdego pacjenta z marskością wątroby i krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego (mimo stabilnego stanu w momencie przyjęcia) należy niezwłocznie wykonać gastroskopię. Umożliwia ona podwiązanie (*banding*) lub obliterację żyłaków przełyku. Podwiązanie żyłaków, jeśli stosuje się je łącznie z lekami naczynioskurczowymi, jest skuteczniejszą i bezpieczniejszą metodą niż obliteracja.⁷ Żyłaki żołądka stanowią nieco większe wyzwanie dla endoskopisty, w tym przypadku stosuje się klej tkankowy (histoakryl) lub wstrzyknięcia trombiny. Jeśli nie udaje się zahamować krwawienia przy użyciu metod endoskopowych, zakłada się zgłębnik Sengstakena–Blakemore’a i rozważa wykonanie zespolenia wrotno-systemowego.

Zespolenie wrotno-systemowe

Zespolenie wrotno-systemowe (TIPSS – *transjugular intrahepatic portosystemic stent*) jest zabiegiem ratującym życie u pacjentów z krwawieniem z żyłaków, u których leczenie endoskopowe jest nieskuteczne. Dzięki bezpośredniemu przepływowi krwi z żyły wątrobowej do wrotnej zmniejsza się ciśnienie wrotne i ryzyko krwawienia z żyłaków. Zabieg przeprowadza się z dostępu przez żyłę szyjną, następnie cewnikuje się żyłę wątrobową i nakłuwają żyłę wrotną, ustanawiając połączenie żyły wątrobowej i wrotnej. Obniżenie gradientu wątrobowo-żylnego (HVPG – *hepatic venous pressure gradient*) do < 12 mmHg zmniejsza istotnie ryzyko krwawienia. Po uzyskaniu dostępu do żyły wrotnej można wykonać



□ Rycina 2. Patofizjologia zespołu wątrobowo-nerkowego

embolizację żyłaków. Wykonanie zespolenia wrotno-systemowego pozwala zahamować krwawienie u 90% pacjentów, u których leczenie endoskopowe jest nieskuteczne. Do powikłań zabiegu należą: rozwój encefalopatii (do 30% przypadków), nadciśnienie płucne oraz pogorszenie czynności wątroby. Jeśli mimo wykonania TIPSS krwawienie się utrzymuje, należy ocenić drożność połączenia za pomocą USG metodą Dopplera.

Leczenie chirurgiczne

Ze względu na skuteczność innych metod leczenie chirurgiczne stosuje się rzadko. Chirurgiczne połączenie wrotno-systemowe wiąże się z wysokim ryzykiem rozwoju encefalopatii i zgonu. Osoby z zaawansowaną postacią choroby mogą wymagać przeszczepienia wątroby.

Wodobrzusze (z uwzględnieniem samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej)

U pacjentów z wodobrzuszem oraz cechami zaostrzenia przewlekłej niewydolności wątroby lub z gorączką należy przeprowadzić badanie płynu z otrzewnej w celu ustalenia czynnika chorobotwórczego. Leczenie polega na podawaniu leków przeciwbakteryjnych o dużym zakresie działania, na przykład cefalosporyn III generacji. W 30% przypadków samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej

dla bilirubiny wyrażonej w mg/dl:

$$DF = (\text{czas protrombinowy [s]} - \text{prawidłowy PT [s]}) \times 4,6 + \text{bilirubina } (\mu\text{g/dl})$$

dla bilirubiny wyrażonej w $\mu\text{mol/l}$:

$$DF = (\text{czas protrombinowy [s]} - \text{prawidłowy PT [s]}) \times 4,6 + [\text{bilirubina } (\mu\text{mol/l})]/17$$

Jeśli wartość DF wynosi > 32, pacjent może odnieść korzyść z leczenia alkoholowego zapalenia wątroby

DF (*discriminant factor*) – czynnik dyskryminujący

□ Wskaźnik Maddreya

Tabela. 2 Nieinwazyjne badania w kierunku przyczyn marskości wątroby

- Antygen powierzchniowy wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBsAg)
- Przeciwciała przeciw HBc wirusa zapalenia wątroby typu B (anty-HBc)
- Przeciwciała przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (anty-HCV)
- Przeciwciała przeciwmitochondrialne
- Przeciwciała przeciw mięśniom gładkim
- Przeciwciała przeciwjądrowe
- Przeciwciała anty-LKM-1
- Immunoglobuliny
- Ferrytyna
- Wysycenie transferyny
- Ceruloplazmina
- Stężenie α -1-antytrypsyny
- Lipidogram
- Stężenie glukozy na czczo
- α -fetoproteina

Tabela 3. Dodatkowe badania w diagnostyce ostrej niewydolności wątroby

- Stężenie paracetamolu/salicylanów
- Wirus Epsteina–Barr (EBV)
- Badania serologiczne w kierunku HBV
- Badania serologiczne w kierunku cytomegalowirusa
- Badania serologiczne w kierunku wirusa *Varicella zoster* (VZV)
- Badania serologiczne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby A lub E

jest powikłane niewydolnością nerek, której można uniknąć, stosując stężony roztwór albuminy ludzkiej o niskiej zawartości sodu (HAS – *human albumin solution*). W badaniach albuminę podawano w dawce 1,5 g/kg m.c. w pierwszej dobie oraz 1 g/kg m.c. w trzeciej dobie. Leczenie można stosować u pacjentów z narastającym stężeniem kreatyniny lub z niewydolnością nerek. W przypadku ostrej postaci samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej należy odroczyć lecznicze nakłucie otrzewnej z powodu ryzyka niewydolności nerek.

Zespół wątrobowo-nerkowy

Wystąpienie zespołu wątrobowo-nerkowego znacząco zwiększa ryzyko zgonu. U pacjentów z marskością wątroby można nie doszacować stopnia uszkodzenia nerek opierając się na stężeniu kreatyniny, dlatego należy być czujnym, żeby nie przeoczyć niewydolności nerek, a także trafnie oceniać ich czynność w trakcie leczenia. W diagnostyce różnicowej zespołu wątrobowo-nerkowego należy brać pod uwagę współistniejącą pierwotną chorobę nerek. U pacjentów z tym zespołem obserwuje się tendencję do retencji wody i soli, a co za tym idzie – do rozwoju hiponatremii.

Powinno się zatem dążyć do przywrócenia prawidłowej objętości płynów w łożysku naczyniowym, a utrzymanie prawidłowej diurezy może wymagać podawania terlipresyny w małej dawce. Zespół wątrobowo-nerkowy jest często powikłaniem samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej, ale jak już wspomniano, podanie stężonego roztworu albuminy ludzkiej o niskiej zawartości sodu zmniejsza ryzyko jego wystąpienia. U pacjentów z alkoholowym zapaleniem wątroby powikłanym zespołem wątrobowo-nerkowym⁹ przydatne może być podawanie pentoksyfiliny.

Encefalopatia

Jak już wspomniano, kluczową kwestią jest utrzymanie drożności dróg oddechowych. Czynniki wywołujące encefalopatię wątrobową mogą być: sepsa, krwawienia z żyłaków, leki sedatywne, zaparcia, alkohol lub zaburzenia wodno-elektrolitowe.

Leczenie swoiste

Zwalczanie czynników wywołujących ACLF należy rozpocząć pod kontrolą specjalisty, ale taka terapia rzadko ma znaczenie w doraźnym postępowaniu. Często przyczyną ACLF jest alkoholowe zapalenie wątroby. W przypadkach gdy podejrzewamy taką etiologię, przewidywane korzyści z zastosowania steroidoterapii można oszacować na podstawie wskaźnika rokowniczego Maddreya (ramka 1) lub skali alkoholowego zapalenia wątroby Glasgow.

W przypadku ACLF często konieczne jest potwierdzenie histologiczne. Należy również pamiętać o ryzyku rozwoju sepsy. Steroidy mogą także być brane pod uwagę w przypadku rzutu autoimmunologicznej choroby wątroby. ACLF wywołaną WZW typu B można leczyć za pomocą lamiwudyny w małych dawkach, ale w przypadku WZW typu C leczenie przeciwwirusowe nie zmienia przebiegu choroby.

Leczenie objawowe

Podstawą leczenia jest odpowiednio dobrana dieta. Pacjentom nadużywającym alkoholu należy zalecić parenteralnie witaminy B₁ i C, doustnie witaminę B₁ i inne witaminy z grupy B oraz dożylnie witaminę K. Należy monitorować glikemię, szczególnie u pacjentów z chorobą alkoholową i cukrzycą, i pamiętać, że zaburzenia glukoneogenezy stanowią objaw schyłkowego stadium choroby.

Leczenie w przyszłości

Trwają badania nad sztucznymi i biologicznymi systemami wspomaganiami czynności wątroby, szczególnie w odniesieniu do ACLF. Dane są na razie niewystarczające, aby takie rozwiązania mogły być stosowane rutynowo.

Rokowanie

Umieralność przy wystąpieniu krwawienia z żyłaków przełyku po raz pierwszy sięga 50% i w bardzo dużym stopniu zależy od zaawansowania choroby podstawowej. Dobrym narzędziem do określenia rokowania jest klasyfikacja Childa–Pugha, na podstawie której roczna umieralność w przebiegu krwawienia z żyłaków przełyku wyno-

Tabela 4. Postępowanie w ostrej niewydolności wątroby nałożonej na przewlekłą (ACLF)

Krwawienie z żylaków przełyku	<ul style="list-style-type: none"> • Kluczowe jest utrzymanie drożności dróg oddechowych i jak najszybsza resuscytacja • Wczesne leczenie farmakologiczne i endoskopowe poprawiają rokowanie • Przy braku poprawy po leczeniu farmakologicznym i endoskopowym konieczne może być założenie zgłębnika Sengstakena–Blakemore’a lub wykonanie zespolenia wrotno-systemowego (TIPSS) • Należy zastosować empiryczne leczenie przeciwbakteryjne
Sepsa	<ul style="list-style-type: none"> • W przebiegu ACLF często dochodzi do rozwoju sepsy • Należy wykluczyć samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej • W samoistnym bakteryjnym zapaleniu otrzewnej należy kontrolować wydolność nerek z powodu dużego ryzyka rozwoju zespołu wątrobowo-nerkowego • W leczeniu zespołu wątrobowo-nerkowego w przebiegu samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej istotne jest zastosowanie stężonego roztworu albumin i terlipresyny w małych dawkach
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku encefalopatii kluczową kwestią pozostaje utrzymanie drożności dróg oddechowych • Leczenie specjalistyczne powinno być wdrażane tylko pod kontrolą specjalisty

si: u chorych znajdujących się w klasie A – 5%, w klasie B – 25%, w klasie C – 50%. Umieralność wewnątrzszpitalna wśród pacjentów z samoistnym bakteryjnym zapaleniem otrzewnej wynosi 20%. Jeśli dojdzie do rozwoju samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej, skumulowane ryzyko nawrotu wynosi 70%, a mediana przeżycia – 9 miesięcy. Rokowanie jest też silnie uzależnione od obecności zespołu wątrobowo-nerkowego. Pacjenci z rozpoznaniem zespołu wątrobowo-nerkowego typu I nie przeżywają zwykle dwóch tygodni, a mniej niż 10% przeżywa do momentu wypisania ze szpitala.

Ostra niewydolność wątroby

Definicja

Do charakterystycznych objawów ostrej niewydolności wątroby należą: żółtaczka, zaburzenia krzepnięcia i encefalopatia. Czas od wystąpienia żółtaczki do pojawienia się encefalopatii decyduje o zaklasyfikowaniu niewydolności wątroby jako:

- nadostrej (do 7 dni)
- ostrej (8-28 dni)
- podostrej (SLF – *subacute liver failure*) (5-12 tygodni).

Wprowadzenie

Główną przyczyną ostrej niewydolności wątroby jest jej wirusowe lub polekowe zapalenie. Częstymi czynnikami etiologicznymi są leki wydawane bez recepty, takie jak paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne, a także preparaty ziołowe. Do jej rozwoju mogą też prowadzić choroba Wilsona oraz zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym bądź niedokrwiennym.

Obraz kliniczny

Szybkość narastania niewydolności wątroby ma duże znaczenie. U pacjentów z ostrą i nadostrą niewydolnością wątroby częściej dochodzi do encefalopatii wątrobowej i zaburzeń hemodynamicznych. Z kolei u chorych z podostrą niewydolnością wątroby rza-

dziej rozwija się encefalopatia. Encefalopatia wątrobowa może objawiać się tylko subtelnymi zaburzeniami neuropsychiatrycznymi. Rzadko występują także objawy choroby podstawowej. Należy zebrać dokładny wywiad, w szczególności dotyczący przyjmowanych leków, również tych dostępnych bez recepty. Ważnym objawem jest pierścień Kaysera–Fleischera, który jest patognomoniczny dla choroby Wilsona. Należy się upewnić, czy nie występują jakiegokolwiek objawy kliniczne mogące sugerować przewlekłą chorobę wątroby, i pamiętać o ryzyku wystąpienia ostrego stłuszczenia wątroby u ciężarnych kobiet w III trymestrze ciąży, gdyż należy on do tego samego zakresu chorób co zespół HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count* – hemoliza, podwyższone stężenie enzymów wątrobowych i mała liczba płytek) oraz stanu przedrzucawkowego.

Badania laboratoryjne

Na wstępie wykonuje się rutynowe badania laboratoryjne. Do najważniejszych należą: oznaczenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy oraz czasu protrombinowego. Pomiar pH krwi ma znaczenie prognostyczne w przypadkach zatrucia paracetamolem, mimo to jest zwykle pomijany w rutynowej ocenie u tych pacjentów. Należy przeprowadzić wczesną rutynową nieinwazyjną ocenę czynności wątroby, pilnie badania obrazowe wątroby i naczyń wrotnych. Czasami niezbędne jest wykonanie biopsji wątroby (z dostępu poprzez prawą żyłę szyjną wewnętrzną). Pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby należy zgłosić do ośrodka transplantacyjnego, a do czasu ich przekazania lub do momentu powrotu do zdrowia regularnie dokonywać oceny klinicznej i laboratoryjnej.

Postępowanie

Pacjent z ostrą niewydolnością wątroby powinien być leczony na oddziale hepatologicznym lub intensywnej opieki medycznej (szczegółowe omówienie dalszego postępowania wykracza poza ra-

my artykułu). W tej grupie pacjentów trzeba zwrócić szczególną uwagę na encefalopatię. W jej ciężkiej postaci pacjent może wymagać intubacji i odpowiedniego postępowania wspomagającego. Konieczne może być również monitorowanie ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Podobnie jak u wszystkich pacjentów w ciężkim stanie należy dążyć do optymalizacji objętości krwi krążącej; wybór płynów ma drugorzędne znaczenie. Do podtrzymywania wydolności układu krążenia stosuje się aminy presyjne (noradrenalinę), a możliwym czynnikiem pogarszającym przebieg choroby może być niewydolność kory nadnerczy. Często dołącza się do leczenia empirycznie dobrane leki przeciwbakteryjne i przeciwgrzybiczne, dodatkowo przy podejrzeniu zatrucia paracetamolem włącza się N-acetylocysteinę. Niezbędne jest ponadto wyrównywanie zaburzeń elektrolitowych i utrzymywanie normoglikemii. Nie bez znaczenia pozostaje prawidłowe odżywianie oraz stosowanie leków działających ochronnie na błonę śluzową żołądka.

Kryteria przekazania pacjenta do ośrodka specjalistycznego

Przekazanie do ośrodka specjalistycznego w przypadku zatrucia paracetamolem

Dzień 2: pH krwi tętniczej <7,3, INR >3, encefalopatia, kreatynina >200 $\mu\text{mol/l}$ (>2,26 mg/dl), hipoglikemia

Dzień 3: pH krwi tętniczej <7,3, INR >4,5, encefalopatia, kreatynina >200 $\mu\text{mol/l}$

Dzień 4: dalszy wzrost INR, encefalopatia, kreatynina >250 $\mu\text{mol/l}$ (>2,83 mg/dl)

Wskazania do transplantacji wg kryteriów King's College Hospital

Przedawkowanie paracetamolu

pH <7,3, niezależnie od stopnia nasilenia encefalopatii

PT >100 s, stężenie kreatyniny w surowicy >300 $\mu\text{mol/l}$ (>3,39 mg/dl) łącznie z III/IV stopniem encefalopatii

Inne przyczyny

PT >100 s niezależnie od stopnia nasilenia encefalopatii lub

Piśmiennictwo:

1. Sen S, Williams R, Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver* 2002;22(Suppl.2):5-13.
2. Shawcross DL, Wright GA, Stadlbauer V, et al. Ammonia impairs neutrophil phagocytic function in liver disease. *Hepatology* 2008;48:1202-12.
3. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review: terlipressin in acute oesophageal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:53-64.
4. Levacher S, Letoumelin P, Pateron D, et al. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet* 1995;346:865-8.
5. Goullis J, Armonis A, Patch D, et al. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal haemorrhage. *Hepatology* 1998;27:1207-12.
6. Hou MC, Lin HC, Liu TT, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents re-bleeding in acute variceal haemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:746-53.
7. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2006;45:560-7.
8. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-9.
9. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637-48.

Kluczowe zagadnienia

Wszystkich pacjentów na wczesnym etapie choroby należy zgłosić do ośrodka transplantacyjnego.

Należy stosować profilaktycznie leki przeciwbakteryjne oraz w razie jakiegokolwiek podejrzenia toksycznego działania paracetamolu rozpocząć podawanie N-acetylocysteinę.

Konieczna jest regularna ocena stanu klinicznego oraz wyników badań laboratoryjnych, w szczególności czasu protrombinowego, bilirubiny, kreatyniny, pH oraz objawów encefalopatii

trzy z wymienionych kryteriów:

etiologia: nie-A, nie-B, reakcja nadwrażliwości na lek, zapalenie wątroby wywołane halotanem

wiek <10 lub >40 lat

czas od pojawienia się żółtaczki do wystąpienia encefalopatii >7 dni
PT >50 s

bilirubina >300 $\mu\text{mol/l}$ (>17,54 mg/dl)

Rokowanie

Podostra niewydolność wątroby wiąże się z gorszym rokowaniem; u pacjentów z ostrą i nadostrą niewydolnością wątroby częściej dochodzi do samoistnej poprawy. Kryteria King's College Hospital pozwalają na wyłonienie pacjentów z gorszym rokowaniem. Szansa na przeżycie bez przeszczepienia wątroby osób spełniających wspomniane kryteria wynosi 10-15%.

Podsumowanie

U pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby lub ACLF często rozwija się niewydolność wielonarządowa. Powinni oni być pod opieką najbardziej doświadczonych lekarzy w ośrodkach klinicznych o najwyższym stopniu referencyjności lub na oddziałach intensywnej opieki medycznej (tab. 4).

Adres do korespondencji: Professor H Thomas, Faculty of Medicine, Imperial College, London SW7 2AZ. E-mail: h.thomas@imperial.ac.uk

© Copyright 2010 Royal College of Physicians i Medical Tribune Polska Sp. z o.o.



Komentarz:

prof. dr hab. med.

Piotr Zaborowski

Klinika Chorób Wewnętrznych,
Gastroenterologii i Hepatologii
Szpitala Uniwersyteckiego,
Uniwersytet Warmińsko-
Mazurski w Olsztynie

Ostra i przewlekła niewydolność wątroby to stany, z którymi lekarze coraz częściej spotykają się w klinikach internistycznych i gastroenterologicznych. Stanowią one duże zagrożenie życia, dlatego konieczne jest nie tylko szybkie ustalenie rozpoznania, lecz także natychmiastowe wdrożenie właściwego postępowania i precyzyjna ocena rokowania. Jak wynika z danych epidemiologicznych, częstość występowania niewydolności wątroby w ostatnich dekadach wyraźnie wzrasta, chociaż żaden kraj nie dysponuje dokładnymi statystykami na ten temat. Wiadomo, że jest to związane z dużą liczbą osób z marskością wątroby zakażonych w latach 70. i 80. wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), a w ostatnich dwóch dekadach (1991--2000 i 2001-2010) z przewlekłymi następstwami zapalenia wątroby po zakażeniach wątroby wirusem typu C (HCV). Nie bez znaczenia jest także ciągle zwiększająca się niemal na całym świecie częstość występowania marskości wątroby po wieloletnim nadużywaniu alkoholu, spowodowanej pierwotnymi i wtórnymi zaburzeniami metabolicznymi oraz patologiami z autoagresji. W Polsce dominującą przyczyną marskości jest zakażenie wirusami zapalenia wątroby typu B i C, w dalszej kolejności występuje marskość o skomplikowanej etiologii, głównie alkoholowo-metabolicznej.

Niewydolność wątroby jest zespołem zróżnicowanych objawów i stanów klinicznych niedających się połączyć w określoną nozologiczną jednostkę chorobową. Klinicznie zespół dzieli się na niewydolność nadostrą, ostrą, podostrą i ostrą niewydolność wątroby nałożoną na przewlekłą. Definicje ulegały zmianom w miarę zdobywania wiedzy o patomechanizmach prowadzących do niewydolności tego narządu. Dla lekarza kluczowe znaczenie ma jak najszybsze odróżnienie ostrej niewydolności wątroby (ALF – *acute liver failure*) od ostrej niewydolności tego narządu nałożonej na przewlekłą (ACLF – *acute on chronic liver failure*).

Bardzo przydatna jest klasyfikacja kliniczna wspomniana przez autorów. Warto zapamiętać, że ostra niewydolność wątroby występuje na ogół u osób bez jawnych dotychczas cech przewlekłego uszkodzenia tego narządu. Można powiedzieć, że stan ten dotyczy raczej osób z uprzednio zdrową wątrobą, a choroba wątroby trwa nie dłużej niż 26 tygodni.¹ U podłoża ostrego uszkodzenia wątroby leżą przeważnie ostre zatrucia: w Polsce głównie muchomorem sromotnikowym oraz lekami (głównie paracetamolem), a także polekowe odczyni idiosynkratyczne (np. w wyniku stosowania pochodnych kumaryny i chinolonów). Znacznie rzadziej przyczyną ostrej niewydolności wątroby są ostre zakażenia wirusami zapale-

nia wątroby typu C oraz E u ciężarnych (zakażenie nabywane w trakcie podróży do Azji) oraz herpeswirusami (EBV, CMV, HSV), a także zakrzepica wrotna i choroba Wilsona.

Głównym kryterium różnicującym ostrą niewydolność wątroby od ACLF jest czas od pojawienia się żółtaczki (głównego objawu uszkodzenia wątroby) do wystąpienia encefalopatii. Nadostra niewydolność wątroby (*hyperacute liver failure*, niekiedy określana w piśmiennictwie anglosaskim jako *fulminant hepatic failure*) cechuje się pojawieniem encefalopatii i innych objawów w ciągu 7 dni. W niewydolności ostrej encefalopatia i inne objawy pojawiają się pomiędzy 8. a 28. dniem od wystąpienia żółtaczki, a w podostrej niewydolności wątroby (sALF – *subacute liver failure*) – pomiędzy 5. a 12. tyg. W ACLF encefalopatia pojawia się w ciągu 2-4 tygodni u pacjenta z uprzednią chorobą wątroby (niezależnie od tego, czy wystąpiła żółtaczka). Wyróżnienie tej jednostki jest istotne z powodu głównych zagrożeń, które są zarazem głównymi przyczynami zgonu w przypadku tej choroby: obrzęku mózgu, ciężkich koagulopatii z krwawieniami (najczęściej do przewodu pokarmowego), zakażeń z sepsą i zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS – *systemic inflammatory response syndrom*) oraz zespołem wątrobowo-nerkowym.

Jako klinicysta w pełni podzielam opinię prezentowaną przez autorów, że tylko leczenie prowadzone w specjalistycznych ośrodkach intensywnej terapii, gdzie możliwe jest szybkie i wszechstronne reagowanie na zmiany stanu chorego, pozwala maksymalnie wykorzystać szanse pacjenta z ACLF na uratowanie życia. W przypadku ostrej niewydolności wątroby to nie wystarcza, bo wówczas leczenie powinno się odbywać w centrach umożliwiających przeszczepienie wątroby. Ponieważ przeszczepienie narządu jest w takich stanach najskuteczniejszym leczeniem, nie należy czekać z przeniesieniem do czasu, aż stan pacjenta się pogorszy. Takie postępowanie znacząco obniża szanse chorego nie tylko na przeszczepienie narządu, ale także na przeżycie. Jako leczenie pomostowe przed przeszczepieniem stosuje się niekiedy systemy sztucznego wspomaganie czynności wątroby (np. ELAD, HepAssist, MARS). W niektórych przypadkach jeszcze przed przeniesieniem pacjenta z ostrą niewydolnością wątroby do ośrodka transplantacyjnego można stosować leczenie swoiste, np. N-acetylocysteinę w zatruciach paracetamolem, wymuszoną diurezę (lub hemoperfuzję), sylibinę i węgiel aktywowany w zatruciach muchomorem sromotnikowym, acyklowir w zakażeniach herpeswirusami czy założenie przetoki wrotno-systemowej (TIPSS – *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) u chorych z zespołem Budda-Chiariego.¹⁻³

Artykuł jest wart uważnej lektury, w szczególności zapamiętania podanych tam informacji dotyczących zasad postępowania. Nigdy nie wiadomo, kiedy w naszej praktyce niewydolność wątroby „zapuka do drzwi”.

Piśmiennictwo:

1. Lee WM, Squires RH, Nyberg SL, et al. Acute Liver Failure: Summary of a Workshop. *Hepatology* 2008;47:1401-1415.
2. Jalan R. Acute liver failure: current management and future prospects. *J Hepatology* 2005;42:S115-S123.
3. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, et al. Intensive care of patients with acute liver failure: Recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit. Care Med.* 2007;35(11):2498-2508.