

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ Κ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Ηπατίτιδες και Κίρρωση του Ήπατος»

Αραβαντινός Κωνσταντίνος



Επόπτης Καθηγητής: Επικ. Καθ. Νικόλαος Στεφανόπουλος

Πάτρα 2014

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος	7
Ανατομία ήπατος	7
Φυσιολογία ήπατος	9
- Μεταβολισμός υδατανθράκων	10
- Μεταβολισμός λιπιδίων – λιποπρωτεϊνών	12
- Μεταβολισμός αμινοξέων και πρωτεϊνών	12
- Μεταβολισμός φαρμάκων και ορμονών	13
- Μεταβολισμός χολεριθρίνης	13
 Εισαγωγή	
- Ιστορική Αναδρομή Ηπατίτιδων	14
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ	16
1.1. Ορισμός –Ταξινόμηση	16
1.2. Ιογενείς Ηπατίτιδες	16
1.2.1. Ηπατίτιδα Α	17
1.2.2. Ηπατίτιδα Β	28
1.2.3. Ηπατίτιδα C	47
1.2.4. Ηπατίτιδα D	63
1.2.5. Ηπατίτιδα Ε	69
1.2.6. Άλλες Ηπατίτιδες	71
1.3. Μη Ιογενείς Ηπατίτιδες	73
1.3.1. Αυτοάνοση Ηπατίτιδα	73
1.3.2. Φαρμακευτική Ηπατίτιδα	76
1.3.3. Αλκοολική Ηπατίτιδα	80
1.3.4. Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα	89
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο ΚΙΡΡΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	93
2.1. Ορισμός της κίρρωσης του ήπατος - παθογενετικός μηχανισμός	93
2.2. Μορφολογική διάκριση της κίρρωσης του ήπατος	93
2.2.1. Ενεργός και ανενεργός κίρρωση	94

2.2.2. Αιτιολογική διάκριση της κίρρωσης	94
2.2.3. Αντιροπούμενη και μη αντιροπούμενη κίρρωση	96
2.3. Κλινική εικόνα της κίρρωσης του ήπατος από επιπλοκές	97
2.3.1. Ήκτερος	97
2.3.2. Ηπατική εγκεφαλοπάθεια	97
2.3.3. Κιρρωτικός ασκίτης	98
2.3.4. Πύλαια υπέρταση	98
2.4. Κλινικές εκδηλώσεις της κίρρωσης του ήπατος σε άλλα συστήματα	99
2.4.1. Αιμοποιητικό	99
2.4.2. Ενδοκρινικό σύστημα	100
2.4.3. Αναπνευστικό σύστημα	100
2.4.4. Καρδιαγγειακό σύστημα	100
2.4.5. Πεπτικό σύστημα	101
2.5. Διάγνωση της κίρρωσης	101
2.5.1. Φυσική εξέταση	101
2.5.2. Εργαστηριακός έλεγχος	102
2.5.3. Απεικονιστικός έλεγχος	102
2.5.4. Βιοψία	102
2.6. Θεραπεία	103
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗ	104
3.1. Γενικός καθορισμός και ενέργειες	104
3.2. Γενικά μέτρα αντιμετώπισης σε κίρρωτικούς ασθενείς	105
3.2.1. Δίαιτα	105
3.2.2. Ανάπαυση	106
3.2.3. Οινόπνευμα	106
3.2.4. Καταστολή	107
3.2.5. Κορτικοστεροειδή	107
3.3. Ασκίτης και οιδήματα	108
3.3.1. Περιορισμός του αλατιού	108
3.3.2. Περιορισμός του νερού	108
3.3.3. Διουρητικά	109
3.3.4. Κλινοστατισμός	110

3.3.5. Παρακέντηση	110
3.3.6. Λευκωματίνη χωρίς αλάτι	110
3.3.7. Κορτικοστεροειδή	111
3.3.8. Πυλαιοφλεβική αναστόμωση	111

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο ΗΠΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

4.1. Έλεγχος χοληφόρων αγγείων	112
4.1.1. Χολοκυστογραφία	112
4.1.2. Παρακέντηση – Βιοψία Ήπατος	112
4.1.3. Παρακέντηση κοιλίας	114

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ

5.1. Γενικά	116
5.2. Ενδείξεις	118
5.3. Κλινική μεταμοσχευση ήπατος	121
5.3.1. Επιλογή λήπτη και δότη	121
5.3.2. Μεταμοσχευση ήπατος	122
5.3.3. Άμεση μετεγχειρητική φροντίδα	123
5.3.4. Η σταθεροποίηση της ηπατικής λειτουργίας	124
5.3.5. Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα	125
5.3.6. Μετεγχειρητικές επιπλοκές	126

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο Η ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΣΤΙΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΙΡΡΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

6.1. Εισαγωγή	128
6.2. Υποστηρικτική θεραπεία στις ηπατίτιδες	129
6.3. Νοσηλευτική αντιμετώπιση στις ηπατίτιδες	130
6.3.1. Προαγωγή υγείας	130
6.3.2. Εκτίμηση	131
6.3.3. Παρεμβάσεις	132
6.4. Νοσηλευτική αντιμετώπιση του ασθενούς με κίρρωση του ήπατος	136
6.4.1. Εκτίμηση	136
6.4.2. Παρεμβάσεις	137

6.4.3. Προαγωγή υγείας	137
6.5. Καρκίνος του ήπατος	137
6.5.1. Παθοφυσιολογία	138
6.5.2. Κλινικές Εκδηλώσεις	138
6.5.3. Εργαστηριακές και διαγνωστικές διεργασίες	139
6.5.4. Ιατρική αντιμετώπιση	139
6.5.5. Νοσηλευτική αντιμετώπιση	139
6.6. Νοσηλευτική διεργασία: Σχέδιο φροντίδας ασθενούς με κίρρωση	140
6.6.1. Αξιολόγηση του όγκου των υγρών	140
6.6.2. Αξιολόγηση της διατροφής	141
6.6.3. Αξιολόγηση της κατάστασης του δέρματος του ασθενούς	142
6.6.4. Αξιολόγηση της πιθανότητας αιμορραγίας	143
6.6.5. Αξιολόγηση της νοητικής κατάστασης	144
6.7. Εκπαίδευση ασθενούς και προτεραιότητες εξόδου για κίρρωση του ήπατος ...	145
6.7.1. Διατροφικές ανάγκες σε υγρά	145
6.7.2. Φαρμακευτική θεραπεία	146
6.7.3. Σπουδαιότητα αποχής από το αλκοόλ	146
6.8. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην ανακουφιστική φροντίδα	147
6.8.1. Κλινικό πρόβλημα	147
6.8.2. Ερευνητικά ευρήματα	147
6.8.3. Συνέπειες για τη νοσηλευτική πρακτική	148

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ - ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΕ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

7.1. Περιγραφή περιστατικού – Ιστορικό.....	155
7.2. Φυσική εξέταση – Εκτίμηση.....	156
7.3. Νοσηλευτική Διάγνωση.....	156
7.4. Νοσηλευτικός Σχεδιασμός.....	156
7.5. Νοσηλευτική αντιμετώπιση – Υλοποίηση.....	157
7.6. Διαφοροδιάγνωση.....	157
7.7. Αποτέλεσμα μετά τη νοσηλευτική παρέμβαση	158

Επίλογος159

Βιβλιογραφία.....161

Πρόλογος

Ανατομία Ήπατος

Το ήπαρ είναι ο μεγαλύτερος αδένας του οργανισμού.^{1,2,3} Παρουσιάζει και μια μοναδικότητα σε σχέση με τα άλλα όργανα του ανθρώπου, ακόμα και μετά την απώλεια του 80 με 90% των κυττάρων του είναι σε θέση να διεκπεραιώνει τις περισσότερες λειτουργίες του. Επίσης μετά από χειρουργική επέμβαση κατά την οποία αφαιρείται μεγάλο μέρος του, σε μερικές εβδομάδες μπορεί να ξαναδημιουργηθεί. Μεγαλο μυστήριο αποτελεί ότι οι αρχαίοι Έλληνες στο μύθο του Προμηθέα φέρονται να γνωρίζουν την ιδιότητα αυτή του ήπατος. Το ήπαρ έχει χρώμα καστανέρυθρο, πλούσια αγγείωση και είναι εξαιρετικά εύπλαστο, ευπίεστο και εύθρυπτο (δηλαδή τρίβεται εύκολα). Σχεδόν όλο το ήπαρ, εκτός από ένα μικρό μέρος της οπίσθιας επιφάνειας του καλύπτεται από περιτόναιο.⁴ Το βάρος του είναι 1,5-2 κιλά).¹ Στο έμβρυο και στο βρέφος είναι πολύ πιο μεγάλο που στον τρίτο μήνα της εμβρυϊκής ζωής φθάνει μέχρι κάτω από τον ομφαλό. Με την αύξηση όμως της ηλικίας μικραίνει και λαμβάνει τις φυσιολογικές διαστάσεις.⁵

Η θέση του είναι στην άνω κοιλία, κάτω από το διάφραγμα. Στη θέση αυτή το ήπαρ καταλαμβάνει ολόκληρο το δεξιό υποχόνδριο, μεγάλο μέρος του επιγαστρίου και μικρό μέρος του αριστερού υποχόνδριου.



ΕΙΚΟΝΑ 2
ΘΕΣΗ
ΗΠΑΤΟΣ⁶

Το ήπαρ παρουσιάζει τρεις επιφάνειες, την άνω, την κάτω και την οπίσθια, οι οποίες περιβάλλονται από το περιτόναιο πλην του δεξιού ημιμορίου της οπίσθιας επιφάνειας του, και τρία χείλη, το πρόσθιο, το δεξιό και το αριστερό.

Η άνω επιφάνεια χωρίζεται, με την πρόσφυση του δρεπανοειδούς συνδέσμου, σε δύο άνισους λοβούς, το δεξιό (μεγαλύτερο) και τον αριστερό (μικρότερο), ενώ διαχωρίζεται από την οπίσθια επιφάνεια με την πρόσφυση του στεφανιαίου συνδέσμου.



ΕΙΚΟΝΑ 3
ΤΜΗΜΑΤΑ
ΗΠΑΤΟΣ ΚΑΤΑ
COUINAUD⁷

Η κάτω και η οπίσθια επιφάνεια του ήπατος εμφανίζουν δύο οβελιαίες αύλακες, τη δεξιά και την αριστερή μεταξύ των οποίων εκτείνεται μία εγκάρσια που αποτελεί τις πύλες του ήπατος.¹

Η πορεία των αυλάκων αυτών στην κάτω και στην οπίσθια επιφάνεια του ήπατος σχηματίζει ένα κεφάλαιο Η τα τμήματα του οποίου υποδέχονται τα εξής ανατομικά στοιχεία:

- το πρόσθιο δεξιό τμήμα, *τη χοληδόχο κύστη,*
- το πρόσθιο αριστερό τμήμα, *το στρογγυλό σύνδεσμο,*
- το οπίσθιο δεξιό τμήμα, *την κάτω κοίλη φλέβα και*
- το οπίσθιο αριστερό τμήμα, *το φλεβώδη σύνδεσμο (Aranti)*

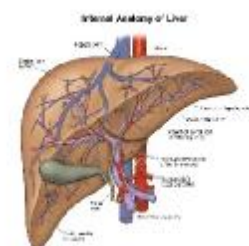
Μεταξύ των δύο πρόσθιων σκελών των αυλάκων (αριστεράς και δεξιάς) σχηματίζεται ο τετράπλευρος λοβός ενώ μεταξύ των δύο οπίσθιων σκελών των αυλάκων σχηματίζεται ο κερκοφόρος λοβός (springeli). Η κάτω επιφάνεια του ήπατος έρχεται σε επαφή με διάφορα γειτονικά όργανα τα οποία σχηματίζουν σ' αυτή εντυπώματα. Τα εντυπώματα αυτά είναι το κολικό, το δωδεκαδακτυλικό, το νεφρικό, το πυλωρικό και το γαστρικό. Η οπίσθια επιφάνεια φέρει το επινεφριδιακό εντύπωμα και το οισοφαγικό.

Οι πύλες του ήπατος βρίσκονται μεταξύ των οβελιαίων αυλάκων του και αποτελούν την περιοχή εισόδου και εξόδου των εξής ανατομικών στοιχείων:

1. της πυλαίας φλέβας (προς τα πίσω) η οποία, λίγο πριν από την είσοδο της στις πύλες, αποσχίζεται σε δεξιό και αριστερό κλάδο για τους δύο ηπατικούς λοβούς
2. της ηπατικής αρτηρίας (στο μισό) η οποία και αυτή αποσχίζεται πριν την είσοδο της.
3. του κοινού ηπατικού πόρου ο οποίος σχηματίζεται, κοντά στις πύλες του ήπατος, από την συνένωση των δύο ιδίως ηπατικών πόρων που εξέρχονται από το ήπαρ.
4. των εξερχόμενων λεμφαγγείων που καταλήγουν στους πυλαίους λεμφαδένες.
5. των νεύρων του ήπατος που προέρχονται από το κοιλιακό (ηλιακό) πλέγμα (συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό) και από το πνευμονογαστρικό (παρασυμπαθητικό).¹

Οι ηπατικές φλέβες δεν εξέρχονται από τις πύλες, αλλά από το ακάλυπτο από το περιτόναιο τμήμα της οπίσθιας επιφάνειας και εκβάλλουν στην κάτω κοίλη φλέβα.

Η στήριξη του ήπατος στη θέση του επιτυγχάνεται με την σύμφυση της οπίσθιας επιφάνειας του δεξιού λοβού με



ΕΙΚΟΝΑ 4
ΠΥΛΕΣ ΗΠΑΤΟΣ⁸

το διάφραγμα, με τον τόνο των κοιλιακών μυών, με τη σύμφυση του με την κάτω κοίλη φλέβα και με τους συνδέσμους του ήπατος: τον δρεπανοειδή με τον στρογγυλό, ο στεφανιαίος με τους δύο τρίγωνους και το ελάσσον επίπλουν.¹

Το ήπαρ περιβάλλεται, κάτω από το περιτόναιο, από στιβάδα συνδετικού ιστού που σχηματίζει την ινώδη κάψα του Glisson. Η κάψα αυτή είναι περισσότερο έντονη στις πύλες του ήπατος, όπου εκπέμπει προσεκβολές, τα έλυτρα του Glisson που περιβάλλουν τα ανατομικά στοιχεία των ηπατικών πυλών.

Η στοιχειώδης λειτουργική μονάδα του ήπατος είναι το ηπατικό λοβίο το οποίο έχει σχήμα πολυεδρικό (συνήθως εξάγωνο). Από τις πλευρές του ξεκινούν τα ηπατικά κύτταρα τα οποία σχηματίζουν δοκίδες με κατεύθυνση το κέντρο του ηπατικού λοβίου όπου βρίσκεται η κεντρική ή η ενδολόβια φλέβα.

Μεταξύ των δοκίδων των ηπατικών κυττάρων σχηματίζονται χώροι από τους οποίους περνούν τα τριχοειδή των αγγείων που εισέρχονται στο ήπαρ. Η πλευρά των κυττάρων που επικοινωνεί με τα τριχοειδή ονομάζεται αγγειακός πόλος των κυττάρων. Από την αντίθετη πλευρά σχηματίζεται ένας άλλος χώρος από τον οποίο περνά το χοληφόρο σωληνάριο και η πλευρά αυτή των κυττάρων ονομάζεται χολικός πόλος.

Τα στοιχεία επομένως που μετέχουν στον σχηματισμό των ηπατικών λοβίων είναι τα ηπατικά κύτταρα, τα αιμοφόρα τριχοειδή, τα χοληφόρα σωληνάρια και ο ενδολόβιος συνδετικός ιστός.¹

Οι λοβοί του ήπατος είναι δύο και χωρίζονται όχι βάσει μορφολογικών χαρακτηριστικών, αλλά βάσει της αιμάτωσής του, με πρακτική σημασία στις ηπατεκτομές:

- α) ο αριστερός λοβός που χωρίζεται σε άνω και κάτω πλάγιο, και άνω και κάτω παράμεσο.
- β) ο δεξιός λοβός που χωρίζεται σε άνω και κάτω πρόσθιο, και άνω και κάτω οπίσθιο.⁹

Φυσιολογία Ήπατος

Μεταβολικές λειτουργίες του ήπατος

Η στρατηγική θέση του ήπατος στον οργανισμό συνεισφέρει στη συμμετοχή του στις μεταβολικές λειτουργίες, επειδή αποτελεί το πρώτο όργανο το οποίο

παραλαμβάνει αίμα της πυλαίας κυκλοφορίας το οποίο είναι πλούσιο σε θρεπτικά συστατικά στοιχεία και ξενοβιοτικά που απορροφώνται από το έντερο. Η κατεργασία και η ανακατανομή των μεταβολικών μορίων, όπως η γλυκόζη και τα λιπαρά οξέα, αποτελεί βασική λειτουργία του ήπατος. Το ήπαρ αποτελεί πηγή ενέργειας για ολόκληρο το σώμα, έχει την ικανότητα να αποθηκεύει και να κατανέμει τα θρεπτικά συστατικά στοιχεία στον οργανισμό, υπόκειται σε αρμονικό έλεγχο, αλλά υφίσταται και ρύθμιση από το νευρικό σύστημα. Είναι υπεύθυνο για τη ροή των θρεπτικών συστατικών στοιχείων μετά από την απορρόφησή τους για τον μεταβολισμό του αλλά και την αποθήκευση και διάθεση των στοιχείων σε άλλους ιστούς. Η ρύθμιση του μεταβολισμού των θρεπτικών στοιχείων επηρεάζεται από τη συγκέντρωση αυτών στο περιφερικό αίμα ή από προϊόντα μεταβολισμού που αποτελούν πρόδρομα μόρια αυτών.¹⁰

Τελεί 500 λειτουργίες περίπου, αποτελεί μονάδα επεξεργασίας, μπαταρία αποθήκευσης ενέργειας, φίλτρο καθαρισμού, αποθήκη των πιο σημαντικών για το σώμα βιοχημικών ουσιών και ως κέντρο διανομής, όλα σε ένα. Είναι όπως λέγεται, το βιοχημικό εργαστήριο του οργανισμού.¹¹

Μεταβολισμός υδατανθράκων.

Το ήπαρ παίζει πρωτεύοντα ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού των υδατανθράκων. Θεωρείται το βασικότερο όργανο που προλαμβάνει την πτώση του σακχάρου στο αίμα σε περιόδους ασιτίας.

Οι βασικές λειτουργίες του ήπατος όσον αφορά το μεταβολισμό των υδατανθράκων μπορεί να διαιρεθούν σε:

α) λειτουργίες παραγωγής γλυκόζης, εδώ περιλαμβάνονται η μετατροπή του γλυκογόνου σε γλυκόζη (γλυκογονόλυση) και η σύνθεση της γλυκόζης από μη υδατανθρακικές ουσίες (γλυκονεογένεση).¹²

Το ήπαρ έχει την ικανότητα να ελευθερώνει γλυκόζη στο αίμα με τη βοήθεια του ενζύμου του ενδοπλασματικού δικτύου φωσφατάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης. Η 6-φωσφορική γλυκόζη κεντρικό μόριο της γλυκόλυσης, είναι δυνατόν να αποθηκευθεί ως γλυκογόνο και να συμμετάσχει στη γλυκόλυση για να μετατραπεί σε 6-φωσφορική φρουκτόζη η οποία στη συνέχεια με τη δράση της φωσφοφρουκτοκινάσης μετατρέπεται σε προωθεί τη γλυκόλυση. Η 6-φωσφορική γλυκόζη (G-6-P), κεντρικό μόριο της γλυκόλυσης, είναι δυνατόν: α) να αποθηκευθεί ως γλυκογόνο, β) να εισέλθει στο δρόμο των φωσφορικών πεντοζών για την

παραγωγή NADPH (nicotinamide dinucleotide phosphate), το οποίο χρησιμοποιείται στη βιοσύνθεση των λιπαρών οξέων, γ) να συμμετάσχει στη γλυκόλυση και να μετατραπεί σε 6-φωσφορική φρουκτόζη, η οποία στη συνέχεια με τη δράση της φωσφορικής φρουκτοκινάσης (6-phosphofructo-1-phosphokinase, 6-PF-k), μετατρέπεται σε 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη. Η φωσφοφρουκτοκινάση επηρεάζει τη δράση της πυρουβικής κινάσης (PK), ένζυμο του γλυκολυτικού δρόμου, αλλά και τη γλυκονεογένεση. Αποτελεί ένζυμο κλειδί της γλυκόλυσης και επηρεάζεται από τον μεταβολίτη 2,6-διφωσφορική φρουκτόζη (F-2,6-P₂). Η 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη (F-1,6-P₂) αποφωσφορυλιώνεται από το ένζυμο φωσφατάση της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης (fructose-1,6-bisphosphatase, F-1,6-P₂ase). Η αντίδραση αποτελεί τμήμα της γλυκονεογένεσης και το ένζυμο αναστέλλεται από τη δράση της 2,6-διφωσφορικής φρουκτόζης. Η 2,6-διφωσφορική φρουκτόζη προωθεί τη γλυκόλυση, μέσω ενεργοποίησης της κινάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης.¹⁰

β) λειτουργίες αποθήκευσης γλυκόζης με τη μορφή γλυκογόνου (γλυκογονογένεση)¹²

Στη διαδικασία της γλυκονεογένεσης, που αποτελεί το αντίστροφο της γλυκόλυσης, το πυρουβικό μετατρέπεται σε οξαλοξικό (oxaloacetic acid, OAA) με τη βοήθεια του ενζύμου φωσφοενολοπυρουβική καρβοξυκινάση (phosphoenol pyruvate carboxykinase, PERCK), με κατανάλωση ενέργειας. Το ένζυμο αποτελεί ρυθμιστή του δρόμου και η δράση του επηρεάζεται σε επίπεδο γονιδίου από την ινσουλίνη και το cAMP. Η σύνθεση του ενζύμου επάγεται σε περίοδο νηστείας και στον διαβήτη.¹⁰

γ) μεταβολισμός των υπόλοιπων εξόζων (κυρίως της φρουκτόζης και λακτόζης)¹²

Εκτός όμως από τη γλυκόζη δύο άλλοι υδατάνθρακες, η φρουκτόζη και η λακτόζη, μεταβολίζονται στο ήπαρ. Η λακτόζη είναι δυνατό να μετατραπεί σε 6-φωσφορική γλυκόζη, η οποία στη συνέχεια αντιδρά με UDP γλυκόζη και μετατρέπεται σε UDP γαλακτόζη. Η αντίδραση καταλύεται από την ουριδυλο-τρανσφεράση της 1-φωσφορικής γαλακτόζης. Η UDP γαλακτόζη επιμερίζεται σε UDP γλυκόζη, η οποία αποτελεί πρόδρομη ένωση της 1-φωσφορικής γλυκόζης, η οποία μετατρέπεται σε 6-φωσφορική γλυκόζη και επομένως επιτρέπει τη συμμετοχή ης γαλακτόζης στον γλυκολυτικό δρόμο.

Η φρουκτόζη αποτελεί έναν από τους πλέον διαδεδομένους υδατάνθρακες. Στο ήπαρ μετατρέπεται σε 1-φωσφορική φρουκτόζη, η οποία με την αλδολάση διασπάται σε διυδροξυακετόνη και 3-φωσφορική γλυκεραλδεΰδη. Η διυδροξυακετόνη μετατρέπεται σε 3-φωσφορική γλυκεραλδεΰδη και εισέρχεται στον γλυκολυτικό δρόμο ή ανάλογα βασική ένωση για βιοσύνθεση τριγλυκεριδίων και φωσφολιπιδίων.

Συμπύκνωση της 3-φωσφορικής γλυκαραλδεΐδης και 3-φωσφορικής διυδροξυακετόνης δίνει 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη, η οποία ανάλογα με τις μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού είτε οδεύει προς γλυκόλυση είτε προς γλυκονεογένεση με δυνητική σύνθεση γλυκογόνου.¹⁰

Μεταβολισμός λιπιδίων – λιποπρωτεϊνών

Τα κυριότερα λιπίδια που κυκλοφορούν στο πλάσμα είναι ελεύθερη χοληστερόλη, οι εστέρες της χοληστερόλης, τα φωσφολιπίδια και τα τριγλυκερίδια. Τα λιπίδια αποτελούν την κύρια πηγή ενέργειας. Το ήπαρ συμμετέχει στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων με τρεις τρόπους:

- α) με οξείδωση των λιπαρών οξέων και παραγωγή κετοσωμάτων ή CO₂
- β) με παραγωγή λιπαρών οξέων από περίσσεια γλυκόζης ή αμινοξέων
- γ) με παραγωγή (σύνθεση) τριγλυκεριδίων, φωσφολιπιδίων.¹²

.

Μεταβολισμός αμινοξέων και πρωτεϊνών

Το ήπαρ αποτελεί το κυριότερο όργανο του ενδιάμεσου μεταβολισμού των αμινοξέων. Εκεί γίνεται η απαμίνωση και η τρανσαμίνωση των αμινοξέων καθώς και η σύνθεση πρωτεϊνών από τα αμινοξέα. Η αμμωνία που παράγεται από τις αντιδράσεις απαμίνωσης, καθώς και αυτή που παράγεται στο παχύ έντερο από την ουρεάση των μικροβίων, είναι πολύ τοξική για τον εγκέφαλο. Η αδρανοποίηση της αμμωνίας γίνεται στο ήπαρ με δύο μηχανισμούς, ανάλογα με τη θέση του ηπατοκυττάρου στο λόβιο. Ο κύριος μηχανισμός αδρανοποίησης της αμμωνίας είναι η συμπύκνωσή της με CO₂ και η μετατροπή της σε ουρία, μέσω μιας σειράς αντιδράσεων που αποτελούν τον κύκλο της ουρίας.¹⁰ Η μετατροπή αυτή γίνεται μέσα από τον κύκλο των Krebs – Henseleit.

Επίσης είναι το σημείο όπου παράγονται οι περισσότερες από τις πρωτεΐνες του ήπατος. Η λευκαματίνη παράγεται σε μεγάλα ποσά. Αυτή χρησιμεύει για την μεταφορά οργανικών ανιόντων και κατιόντων, ορμονών, τρυπτοφάνης, λιπαρών οξέων και χολερυθρίνης, καθώς επίσης συμμετέχει και στη ρύθμιση της κολλοειδωσμοτικής πίεσης του πλάσματος. Το ήπαρ αποτελεί την πηγή των πρωτεϊνών οξείας φάσης (acute-phase response proteins), μιας ομάδας πρωτεϊνών που αυξάνονται κατά τη διάρκεια της οξείας ή χρόνιας φλεγμονής (λοίμωξη, τραύμα, έγκαυμα, χειρουργική επέμβαση, έμφρακτο, ανοσιακά νοσήματα και προχωρημένος καρκίνος).¹⁰

Στο συκώτι παράγονται αρκετοί από τους παράγοντες της πήξης του αίματος όπως: ινωδογόνο (I), προθρομβίνη (II) και οι παράγοντες V, VII, VIII, IX, X, XI, XII και XIII.¹²

Άλλες πρωτεΐνες που παράγει το ήπαρ είναι: η τρανσφερίνη, η σερουλοπλασμίνη, η α-1 αντιθρυψίνη, η φερίτίνη, η απτοσφαιρίνη, οι λιποπρωτεΐνες, η αιμοπηκτίνη κ.α. .

Μεταβολισμός φαρμάκων και ορμονών

Στο ήπαρ γίνεται η αδρανοποίηση πάρα πολλών εξωγενών και ενδογενών ουσιών. Ο μεταβολισμός αυτών των ουσιών γίνεται στα μιτοχόνδρια, στο κυτταρόπλασμα (cytosol) και στο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο. Στο τελευταίο γίνεται ο μεταβολισμός των περισσότερων ουσιών.

Μεταβολισμός χολερυθρίνης

Η ημερήσια παραγωγή χολερυθρίνης κυμαίνεται από 250 έως 350 mg. Το μεγαλύτερο ποσοστό της (70%) προέρχεται από το καταβολισμό της αιμοσφαιρίνης των γηρασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων στα κύτταρα του δικτυοενδοθηλακίου συστήματος (σπλήνας, ήπαρ, μυελός των οστών).

Όσον αφορά το μεταβολισμό της χολερυθρίνης από το ήπαρ μπορεί κανείς να διακρίνει τρεις φάσεις την πρόσληψη, την σύνδεση και την απέκκριση.¹²

Εισαγωγή

Ιστορική Αναδρομή Ηπατίτιδων

Οι πρώτες περιγραφές επιδημικού ίκτερου έγιναν από τους Βαβυλώνιους κατά τον 5ο π.Χ. αιώνα ο Talmud ο βαβυλώνιος αναφέρεται στις φλεγμονές και ο όρος επιδημικός ίκτερος χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Ιπποκράτη ενώ ο Γαληνός ήταν αυτός που μίλησε για την κίρρωση του ήπατος και τους λίθους της χολής. Στα τέλη του 18ου και στις αρχές του 19ου αιώνα, στις Η.Π.Α. και στην Ευρώπη, αναγνωρίστηκαν οι γνωστές στις μέρες μας ιογενείς από ηπατοτρόπους ιούς ηπατίτιδες, ως μία ενιαία ξεχωριστή νοσολογική οντότητα για την περιγραφή της οποίας χρησιμοποιήθηκαν οι όροι: λοιμώδης ηπατίτιδα, επιδημική ηπατίτιδα και καταρροϊκός ίκτερος.

Κατά τη διάρκεια του 2ου Παγκοσμίου Πολέμου όπου είχε προκληθεί επιδημία και στα αμέσως επόμενα χρόνια, αναγνωρίστηκε η ύπαρξη δύο διαφορετικών τύπων ηπατίτιδων που διέφεραν μεταξύ τους ως προς το τρόπο μετάδοσης, το χρόνο επώασης και τη φυσική εξέλιξη. Οι ηπατίτιδες αυτές αποδόθηκαν σε άγνωστους μεταδιδόμενους παράγοντες, που ο επιστημονικός κόσμος της εποχής εκείνης ήταν σχεδόν βέβαιος για την ιογενή φύση τους. Έτσι, όταν ο Mac Callum το 1947 πρότεινε να ονομαστεί «ιός της ηπατίτιδας Α», ο μεταδιδόμενος παράγοντας που προκαλούσε τη λοιμώδη ηπατίτιδα και «ιός της ηπατίτιδας Β», ο μεταδιδόμενος παράγοντας που προκαλούσε την με την παρεντερική οδό μεταδιδόμενη ηπατίτιδα, η πρότασή του έτυχε γενικής αποδοχής. Αξιοσημείωτο γεγονός, είναι ότι την εποχή εκείνη δεν είχαν απομονωθεί οι υπεύθυνοι για τις δύο νόσους ιοί.¹³

Σταθμό στη μελέτη της ιστορίας των ιογενών ηπατίτιδων, αποτέλεσαν η ανακάλυψη από τον Blumberg και τους συνεργάτες του το 1963 στην Αυστραλία, του αποκαλούμενου «αυστραλιανού αντιγόνου» (το οποίο είναι το επιφανειακό αντιγόνο της ηπατίτιδας Β). Για την ανακάλυψη του αυτή ο B.Blumberg τιμήθηκε το 1977 με το βραβείο Nobel. Ενώ το 1973 επιτεύχθηκε η απομόνωση του ιού της ηπατίτιδας Α (HAV). Αποτέλεσμα των δύο αυτών επιστημονικών επιτυχιών ήταν η ανάπτυξη μεθόδων για την εργαστηριακή διάγνωση των δύο νόσων. Η εφαρμογή στη κλινική πράξη των εργαστηριακών μεθόδων διάγνωσης ενίσχυσε την άποψη που από τα πρώτα χρόνια της δεκαετίας του 1970 είχε διατυπωθεί, σύμφωνα με την οποία

υπήρχαν και άλλες μορφές ηπατίτιδας που οφειλόταν σ' άλλους αιτιολογικούς παράγοντες και τις οποίες ονόμαζαν μη-A, μη-B ηπατίτιδες.

Το 1977 ανακαλύφθηκε από τους RIZZETO και συν ένα νέο αντιγόνο στο πυρήνα των ηπατοκυττάρων, σε Ιταλούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα β που ονομάστηκε με το ελληνικό όνομα παράγοντας δ (δέλτα). Μεταγενέστερες έρευνες έδειξαν ότι το αντιγόνο αυτό ήταν στη 15 πραγματικότητα ένας ιός που είχε ικανότητα αναδιπλασιασμού μόνο με την παρουσία λοιμώξεων από HBV.¹⁷ Το 1982 γίνεται διαθέσιμο στην αγορά το εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β.

Το 1987 αποδείχθηκε ότι στις μη-A, μη-B ηπατίτιδες υπάγονται δύο ξεχωριστές νοσολογικές οντότητες: ο ένας που έχει μακρύ χρόνο επώασης και μεταδίδεται όπως η ιός Β και έχει ονομασθεί ιός C , και ο άλλος με βραχύ χρόνο επώασης που μεταδίδεται όπως ο ιός Α έχει ονομασθεί ιός Ε.⁵

Όσον αφορά την αυτοάνοση ηπατίτιδα, χρονολογικά το 1950 πρώτος ο Waldenstrom περιέγραψε νοσολογική οντότητα σε νεαρή γυναίκα που εμφάνιζε κίρρωση, διήθηση ήπατος από πλασματοκύτταρα και αύξηση των γ-σφαιρίνων. Το 1955 στην κατηγορία των παραπάνω ασθενών ανευρέθησαν: τα κύτταρα ερυθματώδους Λύκου (CLE) και πολλαπλά αντισώματα. Τα ευρήματα αυτά έδωσαν το όνομα στη νόσο αυτή σαν Λυκοειδή ηπατίτιδα (Lupoid Hepatitis). Σήμερα ο όρος δεν θεωρείται σωστός και αυτοάνοση ηπατίτιδα δεν σχετίζεται με το Σ.Ε.Λ. (Συστηματικό Ερυθματώδης Λύκος). Αργότερα η ηπατίτιδα ονομάστηκε «Αυτοάνοση Χρόνια Ενεργός Ηπατίτιδα» αλλά το 1992 διεθνής επιτροπή έδωσε το όνομα «Αυτοάνοση Ηπατίτιδα», που χρησιμοποιείται σήμερα.¹³

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ

1.1. Ορισμός - Ταξινόμηση

Πολλά νοσήματα, ίσως τα περισσότερα, προκαλούν συμπτώματα αρκετά έντονα ώστε να στείλουν τον ασθενή έγκαιρα στο γιατρό. Άλλα όμως, “σιωπηλά”, εξελίσσονται για χρόνια χωρίς συμπτώματα, έως ότου έχουν ήδη καταστρέψει το όργανο που αφορούν ή και ολόκληρο τον οργανισμό.¹⁴ Τέτοιου είδους νοσήματα είναι πολύ πιο επικίνδυνα από τα πρώτα και η παρουσία τους θα πρέπει να ερευνάται προληπτικά για να εξακριβωθούν. Στα “σιωπηλά” νοσήματα ανήκουν και οι ηπατίτιδες.¹⁵ Η ηπατίτιδα είναι μια λοίμωξη, δηλαδή φλεγμονή του ήπατος (συκωτιού) και προκαλείται συνήθως από ιούς. Οι σπουδαιότεροι αιτιολογικοί παράγοντες είναι οι πέντε γνωστοί ηπατοτρόποι ιοί (ιοί ηπατίτιδας Α-Ε: HAV, HBV, HCV, HDV, HEV), οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις των οποίων αποτελούν σημεία και συμπτώματα ηπατικής νόσου. Η προσβολή από τους εν λόγω ιούς μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μια οξεία, μια χρόνια ή μια οξεία και χρόνια ηπατίτιδα.¹⁶ Η ιογενής ηπατίτιδα εξακολουθεί να μαστίζει εκατοντάδες εκατομμύρια ανθρώπους στον πλανήτη και αποτελεί τεράστιο πρόβλημα δημόσιας υγείας.¹⁵ Οι ηπατίτιδες ανάλογα με την αίτια που προκαλούνται, διακρίνονται στις εξής κατηγορίες: α) *Ιογενείς ηπατίτιδες* β) *Μη ιογενείς ηπατίτιδες*

1.2. Ιογενείς Ηπατίτιδες

Ως οξεία ιογενής ηπατίτιδα χαρακτηρίζεται η οξεία βλάβη του ηπατοκυττάρου, που οφείλεται σε ιούς. Αν και πλείστοι άλλοι παράγοντες, μικροβιακοί, ισχαιμικοί, φαρμακευτικοί μπορούν να προκαλέσουν οξεία ηπατίτιδα, οι ιοί αποτελούν το συνηθέστερο αίτιο οξείας προσβολής του ηπατοκυττάρου. Οι κύριοι ηπατοτρόποι ιοί είναι οι ιοί Α, Β, D και οι μη Α – μη Β ιοί από τους οποίους πρόσφατα έχουν απομονωθεί και μελετηθεί οι ιοί C και E. Βεβαίως υπάρχουν και άλλοι ιοί που μπορούν να προκαλέσουν οξεία ηπατίτιδα, όπως ο ιός Ebstein Barr, ο ιός του απλού έρπητος, ο ιός του κίτρινου πυρετού, ο μεγαλοκυτταροϊός κ.ά.¹⁷

Προκαλείται από όλους τους ιούς της ηπατίτιδας. Εκδηλώνεται λίγες εβδομάδες έως μήνες μετά την επίθεση του ιού στον οργανισμό. Ενδέχεται τα συμπτώματα να είναι τόσο ελαφριά, ώστε ο ασθενής να μην καταλάβει το παραμικρό. Όταν εκδηλωθούν, τα συνηθέστερα είναι: κούραση, ανορεξία, ναυτία, εμετός, διάρροια, αίσθημα βάρους στο δεξιό πάνω τμήμα της κοιλιάς (συκώτι), μυϊκοί πόνοι και πόνοι στις αρθρώσεις, και πυρετός. Σε σοβαρές περιπτώσεις, ο ασθενής μπορεί να εμφανίσει: ίκτερο (κίτρινη χροιά στο δέρμα και στα μάτια), σκουρόχρωμα ούρα και αποχρωματισμένα κόπρανα.

Η *χρόνια φλεγμονή του ήπατος* οφείλεται σε ηπατοτρόπους ιούς, όπως ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV), ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV), ο ιός της ηπατίτιδας D (HDV)¹⁷ και ποτέ οι ιοί ηπατίτιδας Α και Ε.¹⁸ Βέβαια υπάρχουν και άλλοι ιοί που μπορούν σπάνια να προκαλέσουν σε νεογνά και σε ανοσοκατεσταλμένους χρόνια ηπατίτιδα.¹⁷

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα δεν έχουν κανένα απολύτως σύμπτωμα, αν και σε μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι αναφέρουν σχετικά συχνότερα κόπωση σε σχέση με υγιή πληθυσμό. Παρά την απουσία όμως συμπτωμάτων, η χρόνια ηπατίτιδα συχνά εξακολουθεί να προκαλεί ερεθισμό και να καταστρέφει το ήπαρ.¹⁸

1.2.1. Ηπατίτιδα Α

Γενικά - Μετάδοση

Είναι ένας μικρός RNA ιός του γένους ηπατοϊών που δεν περιβάλλεται από πρωτεϊνικό περίβλημα. Υπάρχουν 4 σταθεροί γονότυποι και ένας ορότυπος. Πρόκειται για το πιο κοινό είδος ιογενούς ηπατίτιδας. Ο χρόνος επώασης είναι 15-20 ημέρες. Ο ιός μπορεί να ανευρεθεί στα κόπρανα 2 εβδομάδες πριν και μέχρι μερικές εβδομάδες μετά την έναρξη της κλινική νόσου.¹⁹ Αποβάλλεται στα κόπρανα και μπορεί να μεταδοθεί μέσω αυτής της οδού.

Οφείλεται στον ιό Α (HAV) που τμήματά του πρωτοανιχνεύτηκαν το 1972 στο τέλος της περιόδου επώασης στα κόπρανα. Τέτοια τμήματα συνδεδεμένα με αντισώματα βρίσκονται τόσο σε ορό αναρρωνύοντος, όσο και στον ορό και το ήπαρ θηλαστικών προσβεβλημένων πειραματικά από ιό Α. Μελέτες σε θηλαστικά έδειξαν ότι υπάρχει μικρού βαθμού ιαιμία στο τέλος της περιόδου επώασης και ότι ακολουθεί εγκατάσταση του ιού στο ήπαρ που χρονικά συμπίπτει με την έναρξη των

συμπτωμάτων. Κατά την περίοδο της έναρξης των συμπτωμάτων ο ιός ανιχνεύεται στα κόπρανα, ενώ στο αίμα ανιχνεύονται τα anti-HAV IgM τύπου.¹⁷

Συμπτώματα

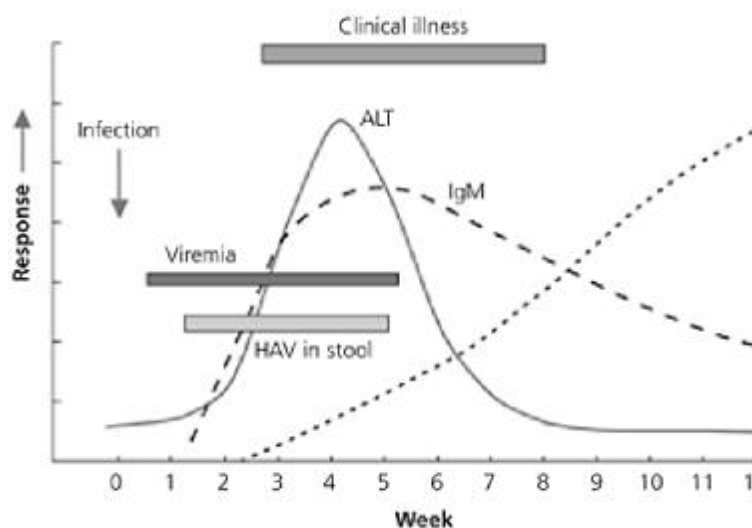
Εμφανίζεται πάντοτε με οξεία συμπτώματα που ανησυχούν τον πάσχοντα. Υπάρχει πυρετός, κόπωση, ανορεξία, πόνος στις αρθρώσεις και στους μύες, ίκτερος, σκούρα ούρα αποχρωματισμένα κόπρανα.²⁰ Καθώς τα πρόδρομα συμπτώματα υποχωρούν εμφανίζεται ο ίκτερος. Στα παιδιά η νόσος είναι συνήθως ανικτερική και εκδηλώνεται ως γριπώδης συνδρομή με συμπτώματα φαρυγγίτιδας, βήχα, ρινική καταρροή, φωτοφοβία και κεφαλαλγία. Η διάρροια παρατηρείται στο 50% των παιδιών αλλά είναι σπάνια στους ενήλικες.¹⁹ Στους ενήλικες ασθενής ο ίκτερος εκδηλώνεται σε ποσοστό 70-80% των περιπτώσεων ενώ στα παιδιά σε ποσοστό 10% των περιπτώσεων.²¹

Παθοφυσιολογία

Μετά την κατάποση, ο ιός μεταφέρεται από το εντερικό επιθήλιο στα μικροκύτταρα όπου και πολλαπλασιάζεται. Η ηπατοκυτταρική καταστροφή προκαλείται από την έντονη ανοσολογική απάντηση του ξενιστή έναντι των μολυσμένων κυττάρων. Μετά την εμφάνιση του ίκτερου το ιικό φορτίο μειώνεται καθώς παράγονται τα αντισώματα.¹⁹

Κλινική Εικόνα

Παρατηρείται κυρίως ίκτερος και ηπατομεγαλία και λιγότερο συχνά σπληνομεγαλία. Αραχνοειδείς ευρυαγγείες μπορεί να εμφανιστούν αλλά υποχωρούν μετά τη νόσο. Οπίσθιοι τραχηλικοί λεμφαδένες μπορεί να παρατηρηθούν. Η δερματική αγγειίτιδα είναι σπάνια. Σύγχυση, ευερεθιστότητα και αστηριξία μπορεί να προοιωνίζουν ηπατική ανεπάρκεια¹⁹ και ήπιο άλγος του ανώτερου δεξιού τεταρτημορίου.¹⁶



ΕΙΚΟΝΑ 5²² Πορεία Νόσου

Διάγνωση – Παρακλινικός Έλεγχος

Η πιο χρήσιμη εξέταση για τη διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας Α είναι η ανίχνευση στο αίμα των *IgM anti-HAV*,¹⁷ τα οποία ανευρίσκονται πάντοτε επί οξείας νόσου, επιμένουν για 3-6 μήνες¹⁹ και βρίσκονται πάντα θετικά στο χρόνο που ο ασθενής προσφεύγει στο γιατρό.¹⁷ Ο εργαστηριακός έλεγχος υποδεικνύει οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη με αύξηση των αμινοτρανσφερασών του ορού (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης [ALT] και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση [AST]) σε επίπεδα υψηλότερα του δεκαπλάσιου της ανώτερης φυσιολογικής τιμής. Το επίπεδο της χολερυθρίνης του ορού θα παρουσιάζεται επίσης υψηλό, αλλά συνήθως όχι πάνω από 10mg/dl. Οι υποκλινικές λοιμώξεις εμφανίζονται συχνά σε παιδιά που εκδηλώνουν την ηπατίτιδα Α στις ενδημικές περιοχές. Η πιθανότητα της συμπτωματικής οξείας ικτερικής ηπατίτιδας Α αυξάνεται ανάλογα προς την ηλικία προσβολής. Η οριστική εργαστηριακή δοκιμασία για τη διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας Α είναι ο προσδιορισμός HAV IgM ανοσοσφαιρίνης στον ορό.¹⁶ Η παρουσία των IgG αντισωμάτων χωρίς ανιχνεύσιμο IgM σημαίνει παλαιά λοίμωξη και ανοσία. Ο χρόνος προθρομβίνης πρέπει να υπολογίζεται γιατί αποτελεί δείκτη βαρύτητας.¹⁹

Η αξονική ή η μαγνητική τομογραφία και το υπερηχογράφημα δεν έχουν διαγνωστική αξία, καθώς ανατομικές βλάβες στο συκώτι εμφανίζονται σε πολύ

προχωρημένες περιπτώσεις και υπερηχογραφήματα πρέπει να γίνεται αν υπάρχει υποψία αποφρακτικού ίκτερου.¹⁹

Ανοσοπροφύλαξη – Πρόληψη

Για την ηπατίτιδα Α υπάρχει αποτελεσματικό εμβόλιο σε μία δόση που προσφέρει ανοσία για 3-5 χρόνια.²⁰ Για την προστασία του πληθυσμού από την ηπατίτιδα Α εμβολιάζονται όλα τα παιδιά μετά την ηλικία των 2 ετών.²¹ Επίσης, θα πρέπει να εμβολιάζονται οι ενήλικοι που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως όσοι έχουν οικογενειακό ιστορικό, πολλούς ερωτικούς συντρόφους, οι άνδρες ομοφυλόφιλοι, οι χρήστες ναρκωτικών, οι εργαζόμενοι σε νοσοκομεία κλπ.²² Η μετάδοση μέσω των χεριών είναι πιο μολυσματική στην αρχική εμφάνιση του ικτέρου, όταν η έκκριση του ΗΑV μέσω των περιττωμάτων βρίσκεται στην αιχμή της. Κατά συνέπεια, οι στενές προσωπικές και οικιακές επαφές αποτελούν κίνδυνο για μετάδοση ηπατίτιδας Α μέσω των χεριών. Οι περιπτώσεις πρέπει να αναφέρονται στις τοπικές δημόσιες υγείας που θα ελέγξουν τα στοιχεία τα οποία μπορούν να δώσουν ενδείξεις για μια διασπορά δια κοινού μέσου. Επιπλέον, θα συμβάλλουν στην επισήμανση των πιθανών περιπτώσεων που διατρέχουν κίνδυνο μόλυνσης.¹⁶

Εμβόλιο

Ο εμβολιασμός συστήνεται να γίνεται 2-4 εβδομάδες ή το αργότερο 7-10 μέρες πριν το ταξίδι. Σε περίπτωση όμως καθυστέρησης μπορεί να γίνει και άμεσα πριν την αναχώρηση. Προστατευτικά αντισώματα αναπτύσσονται σε 2 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση (69%-98%). Το εμβόλιο περιέχει ιό ηπατίτιδας Α αδρανοποιημένο με φορμαλδεΰδη και προσροφημένο σε υδροξείδιο του αλουμινίου. Το εμβόλιο χορηγείται ενδομυϊκά σε 2 δόσεις, στους ενήλικες και τα παιδιά άνω των 2 ετών στον δελτοειδή, και στα παιδιά κάτω των 2 ετών στην έξω επιφάνεια του μηρού. Φυλάσσεται στο ψυγείο στους 2^ο – 8^ο C. Δεν πρέπει να καταψύχεται.²³

Δοσολογικό σχήμα (Πίνακας 1)

ο Το εμβόλιο μπορεί να χορηγηθεί είτε με μία δόση οπότε παρέχεται προστασία για ένα έτος, είτε σε 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 6-12 ή 18 μηνών, οπότε παρέχεται προστασία που μπορεί να κυμαίνεται από 10-20 έτη ή και περισσότερο. Σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα μπορεί να χρειαστούν επιπλέον δόσεις.

ο Ο εμβολιασμός πρέπει να διενεργείται 2 τουλάχιστον εβδομάδες πριν το ταξίδι και κατά προτίμηση 4 εβδομάδες πριν.

ο Σε περίπτωση που ο χρόνος είναι περιορισμένος, μπορεί να γίνεται οποιαδήποτε ημέρα πριν από το ταξίδι, έστω και την προηγούμενη της αναχώρησης, δεδομένου ότι παρέχει ικανοποιητική προστασία ακόμη και αν χορηγηθεί λίγο πριν ή μετά την έκθεση.²³

Επιταχυνόμενο σχήμα εμβολιασμού

ο Συνδυασμένο εμβόλιο ηπατίτιδας Α και ηπατίτιδας Β (Twinrix) σε 3 δόσεις (0, 7, 21 μέρες) και 1 αναμνηστική δόση σε 12 μήνες.

ο Μετά την ολοκλήρωση του ενδεικνυόμενου σχήματος εμβολιασμού για ηπατίτιδα Α δεν ενδείκνυται αναμνηστική δόση του εμβολίου.

ο Στους ταξιδιώτες < 12 μηνών, ή στους αλλεργικούς στα συστατικά του εμβολίου της ηπατίτιδας Α, ή σε αυτούς που επιλέγουν να μην εμβολιαστούν με το εμβόλιο της ηπατίτιδας Α, συστήνεται η χορήγηση ανοσοσφαιρίνης (0.02 mL/kg), η οποία παρέχει προστασία κατά της λοίμωξης από ηπατίτιδα Α μέχρι και 3 μήνες.

Πίνακας 1. Εμβόλιο ηπατίτιδας Α²³

Εμπορική ονομασία	Havrix® 1440*	Vaqta®*	Avaxim®#	Epaxal®#
Φαρμακευτική εταιρεία	Allen	Vianex	Vianex	Instituto Sieroterapico Berna SRL, Italy
Στέλεχος ιού	στέλεχος HM 175 καλλιεργημένο σε MRC-5	στέλεχος HM 175 καλλιεργημένο σε MRC-5	στέλεχος GBM καλλιεργημένο σε MRC-5	
Δόση σε αντιγόνο	1440 μονάδες Elisa	50 αντιγονικές μονάδες	160 αντιγονικές μονάδες	
Ποσότητα που ενίεται	1 ml	1 ml	0,5 ml	0,5 ml
Μορφή	ενέσιμο εναιώρημα, προγεμισμένη σύριγγα μίας	ενέσιμο εναιώρημα, προγεμισμένη σύριγγα μίας	ενέσιμο εναιώρημα, προγεμισμένη σύριγγα μίας	ενέσιμο γαλάκτωμα

	δόσης	δόσης	δόσης	
Δόσεις	(2) Σε 0, 6-12 μήνες(1)	(2) Σε 0,6-18 μήνες(1)	(2) Σε 0,6-18 μήνες(1)	(2) Σε 0, 6-12 μήνες(1)

*κυκλοφορούν στην αγορά, # έχουν έγκριση από τον ΕΟΦ, αλλά δεν κυκλοφορούν στην Ελλάδα. αν η επαναληπτική δόση καθυστερήσει να γίνει από ένα έως 3 έτη μετά την πρώτη δόση, οι κατασκευαστές δεν θεωρούν απαραίτητο ο εμβολιασμός να γίνει από την αρχή.

Αντενδείξεις

ο Οξέα εμπύρετα νοσήματα.

ο Άτομα με γνωστή υπερευαισθησία σε κάποιο από τα συστατικά του, και ιδιαίτερα στο αλουμίνιο (βλέπε οδηγίες κατασκευαστή).

ο Λόγω της παρουσίας μητρικών αντισωμάτων που μπορεί να επηρεάσουν την αντιγονικότητά του, το εμβόλιο δεν χορηγείται σε βρέφη μικρότερα του έτους, ενώ σε παιδιά < 1 έτους μπορεί να έχει μειωμένη αποτελεσματικότητα (έγκριση για χορήγηση σε παιδιά < 2 ετών έχει μόνο το HAVRIX®).

ο Να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης (δεν είναι γνωστό αν το εμβόλιο έχει τερατογόνο δράση στο έμβρυο).²³

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Γενικά το εμβόλιο είναι πολύ καλά ανεκτό και ασφαλές. Ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται πολύ σπάνια και είναι:

ο Τοπικός ερεθισμός στο σημείο της ένεσης, που συνήθως υποχωρεί μέσα σε 2 ημέρες.

ο Σπανίως πυρετός, κεφαλαλγία, κακουχία, ίλιγγος, ναυτία, διάρροια, και απώλεια της όρεξης.²²

Αλληλεπιδράσεις με άλλα εμβόλια ή φάρμακα - Συγχορήγηση

Το εμβόλιο μπορεί να χορηγηθεί μαζί με άλλα εμβόλια, αρκεί η ένεση να γίνει σε άλλο σημείο και με διαφορετική σύριγγα. Το ίδιο ισχύει και για την συγχορήγηση του εμβολίου μαζί με την ειδική ανοσοσφαιρίνη (IG), αλλά ο αναμενόμενος τίτλος

των αντισωμάτων μπορεί να είναι χαμηλότερος, σε σχέση με αυτόν που δημιουργείται αν το εμβόλιο χορηγηθεί μόνο του.

Υπάρχει συνδυασμένο εμβόλιο ηπατίτιδας Α και Β (Twinrix για ενήλικες και παιδιά), το οποίο όμως φαίνεται να έχει μειωμένη αποτελεσματικότητα στα ηλικιωμένα άτομα, καθώς και συνδυασμένα εμβόλια ηπατίτιδας Α και τυφοειδούς, τα οποία δεν κυκλοφορούν στην Ελλάδα Viatim® (Avaxim + Typhim Vi)#Vianex και Hepatyrrix®(Havrix + Typherix)#.²³

Αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου της ηπατίτιδας Α είναι υψηλή. Τέσσερις εβδομάδες μετά την πρώτη δόση αναπτύσσονται προστατευτικά αντισώματα σε ποσοστό >96%. Το μεγαλύτερο ποσοστό των εμβολιασθέντων (69-98%) αναπτύσσουν προστατευτικά αντισώματα μετά από 15 ημέρες. Μετά την επαναληπτική δόση στους 6 μήνες, 100% των εμβολιασθέντων έχουν προστατευτικά αντισώματα. Η κλινική αποτελεσματικότητα του εμβολίου παρουσιάζεται να είναι ανώτερη του 94%. Σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα η ανοσολογική απάντηση είναι μειωμένη, αλλά οι αναμνηστικές δόσεις αυξάνουν τα ποσοστά ορομετατροπής.²³

Οδηγίες Προς Ταξιδιώτες

- Σε όσους ταξιδεύουν προς χώρες μέτριας ή υψηλής ενδημικότητας για ηπατίτιδα Α ανεξαρτήτως σκοπού, συχνότητας και διάρκειας ταξιδιού. Θεωρείται σκόπιμο να συστήνεται σε όλους τους ταξιδιώτες ανεξαρτήτως προορισμού.
- Σε αυτούς που επισκέπτονται χώρες με χαμηλή ενδημικότητα, εάν πρόκειται να καταναλώσουν τρόφιμα και νερό σε μη αστικές περιοχές όπου το υγειονομικό επίπεδο είναι χαμηλό και μετά από φυσικές καταστροφές οπότε αυξάνονται οι επιδημίες
- Σε ταξιδιώτες της τελευταίας στιγμής. Ακόμη και ο εμβολιασμός που διεξάγεται λίγο πριν την αναχώρηση μπορεί να προσφέρει σημαντική προστασία.²³

Αν υπάρχει υποψία για την άμεση έκθεση κάποιου στον ιό (π.χ. σκοπεύει να επισκεφτεί χώρα όπου ενδημεί η συγκεκριμένη ηπατίτιδα ή υπάρχει κρούσμα στην οικογένεια), θα πρέπει να κάνει εκτός από το εμβόλιο, που προσφέρει προστασία

μετά από 1 μήνα περίπου, και ένεση ειδικής ανοσοσφαιρίνης για άμεση προφύλαξη. Η προφύλαξη με ανοσοσφαιρίνη χρησιμοποιείται για την προφύλαξη μετά από έκθεση, στα πλαίσια ενδοοικογενειακής επαφής και ως πρωτοπαθής πρόληψη σε βρέφη όπου η εμπειρία από τη χρήση εμβολίου είναι περιορισμένη. Η ανοσοσφαιρίνη χορηγείται σε δόση 0,02ml/Kg μία φορά ενδομυϊκώς αμέσως μόλις γίνει αντιληπτό το περιστατικό). Παρέχει προστασία αν δοθεί 2 εβδομάδες μετά την έκθεση και διαρκεί 4-6 εβδομάδες. Δόσεις των 0,06ml/Kg παρέχουν προστασία στους ταξιδιώτες έως και 6 μήνες, αλλά σ' αυτές τις περιπτώσεις καλύτερα να πραγματοποιείται εμβολιασμός.²³ Αν το ταξίδι πρόκειται να διαρκέσει πάνω από 3 μήνες χορηγούνται υψηλότερες δόσεις (0.06 mL/kg). Η χορήγηση της ανοσοσφαιρίνης γίνεται ενδομυϊκά στον δελτοειδή ή στο γλουτό ως εξής:

Πίνακας 2. Ειδική Ανοσοσφαιρίνη για προφύλαξη από την ηπατίτιδα Α ²³			
Διάρκεια Ταξιδιού	Βάρος σώματος (Kg)	Δόση σε ml *	Σχόλια
<3 μήνες	<23	0.5	Η δόση που χορηγείται εξαρτάται από την διάρκεια του ταξιδιού και το βάρος σώματος.
	23-45	1.0	
3-5 μήνες	>45	2.0	
	<10	0.5	
	10-22	1.0	
	23-45	2.5	
	>45	5.0	
*η χορήγηση γίνεται ενδομυϊκά			

Το δοσολογικό σχήμα είναι το ίδιο και στους ανοσοκατεσταλμένους. Στις εγκύους και τα παιδιά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τα σκευάσματα που δεν περιέχουν thimerosal.

Αντενδείξεις

- ο Σε άτομα που εκδήλωσαν αναφυλακτική αντίδραση σε προηγούμενη δόση της
- ο Σε άτομα με μεμονωμένη ανεπάρκεια IgA.
- ο Η κύηση και η γαλουχία δεν αποτελούν αντένδειξη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- ο Τοπικός ερεθισμός (στο σημείο της ένεσης)
- ο Σπάνια μπορεί να προκαλέσει αναφυλακτική αντίδραση ή ορονοσία
- ο Όπως και κάθε παράγωγο αίματος μπορεί να ευθύνεται για μετάδοση νοσημάτων που μεταδίδονται με το αίμα (ηπατίτιδα Β, C ή HIV).
- ο Μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια στις εγκύους και στα παιδιά < 2 ετών.

Αλληλεπιδράσεις-Συγχορήγηση με εμβόλια

Η ειδική ανοσοσφαιρίνη μπορεί να χορηγηθεί μαζί με το εμβόλιο της ηπατίτιδας Α. Σε αυτή την περίπτωση η αποτελεσματικότητα του εμβολίου ενδέχεται να είναι μειωμένη. Μπορεί επίσης να συγχορηγηθεί με άλλα εμβόλια, εκτός ορισμένων από αυτά που περιέχουν ζώντες εξασθενημένους ιούς, όπως: το εμβόλιο της ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας (MMR) και της ανεμευλογιάς, γιατί επηρεάζει την αποτελεσματικότητά τους.²³

Εμβόλια που κυκλοφορούν στην Ελλάδα	
• Havrix	720 EL.U/0,5 ml (ηλικίες 1-18 χρόνων) 1440 EL.U/1 ml (ηλικίες >18 χρόνων)
• Vaqta	25 U/0,5 ml (ηλικίες 1-18 χρόνων) 50 U/1 ml (ηλικίες >18 χρόνων)
• Epxaxal	24 IU/0,5 ml (για όλες τις ηλικίες)

ΕΙΚΟΝΑ 6²²

Δύο εμβόλια είναι πλέον διαθέσιμα στις Η.Π.Α., ενώ υπό εξέλιξη βρίσκονται και άλλα. Τα εμβόλια περιέχουν νεκρούς, εξασθενημένους ιούς που επάγουν την ανοσολογική απάντηση σχεδόν σε όλα τα υγιή άτομα μέσα σε ένα μήνα. Το Havrix (SmithKline Becham) ή το VAQTA (Merk) δίνονται σε ενήλικες σε δόση 1,0ml im με μια αναμνηστική δόση 1,0mL 6-12 μήνες αργότερα.

Ο εμβολιασμός ενδείκνυται σε άτομα που πρόκειται να ταξιδέψουν σε ενδημικές περιοχές, σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο (ιδίως ηπατίτιδα C σε ασθενείς με διαταραχές της πηκτικότητας (λόγω των συχνών μεταγγίσεων), σε

επιδημίες της κοινότητας, σε σεξουαλικά ενεργούς ομοφυλόφιλους άνδρες και σε χρήστες παράνομων ουσιών. Οι εργαζόμενοι σε υψηλού κινδύνου επαγγέλματα πρέπει να αποτελούν στόχο για εμβολιασμό (όπως καθαριστές, άτομα που εργάζονται σε βρεφονηπιακό σταθμό). Σε ενδημικές περιοχές ο καθολικός εμβολιασμός έχει νόημα αλλά υπάρχουν πολλά πρακτικά εμπόδια. Το εμβόλιο μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη της δευτεροπαθούς μετάδοσης (NNT=18 για την πρόληψη μιας δευτεροπαθούς λοίμωξης) αλλά δεν έχει γίνει συγκριτική μελέτη με χορήγηση ανοσοσφαιρίνης.¹⁹ Οι ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο οι οποίοι προσβάλλονται από ηπατίτιδα Α μπορούν να διατρέξουν κίνδυνο για ηπατική ανεπαρκή αντιρρόπηση. Ως εκ τούτου, ο εμβολιασμός HAV συστήνεται και γι' αυτή την ομάδα ανθρώπων.¹⁶

Αντιμετώπιση - Θεραπεία

Δεν υπάρχει καμία συγκεκριμένη θεραπευτική παρέμβαση, εκτός από την υποστηρικτική φροντίδα και έλεγχο για ανάπτυξη κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας, σπάνιο επακόλουθο της HAV λοίμωξης. Η επείγουσα ανάγκη αξιολόγησης της ηπατίτιδας και οι σκέψεις για νοσηλεία σε νοσοκομείο ή για παραπομπή σε ειδικό ηπατολόγο βασίζονται στη λειτουργική κατάσταση του ασθενούς, στο ρυθμό μεταβολών των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων και στην παρουσία συνθετικής ηπατικής δυσλειτουργίας. Οι ασθενείς με κοινωνική υποστήριξη για τον συνεχή έλεγχο της κατάστασής τους, οι οποίοι είναι αρκετά αξιόπιστοι ώστε να τηρούν τα ραντεβού παρακολούθησης και οι οποίοι είναι σε θέση να συνεχίσουν τη φαρμακευτική αγωγή δε χρήζουν νοσηλείας. Οι ασθενείς που δεν μπορούν να παραμείνουν ενυδατωμένοι ή που έχουν στοιχεία συνθετικής ηπατικής δυσλειτουργίας (παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης, αλλαγή διανοητική κατάσταση) πρέπει να νοσηλευθούν έως ότου σημειωθεί κλινική βελτίωση.¹⁶

Παρά την αρχικά έντονη εικόνα, η ηπατίτιδα Α θεραπεύεται πλήρως, δεν αφήνει μόνιμες βλάβες στο συκώτι²⁰ και δεν εξελίσσεται ποτέ σε χρόνια. Επιβάλλεται η καλή υγιεινή και η απομόνωση του πάσχοντα γιατί η νόσος μεταδίδεται εύκολα.²⁰

Πορεία Νόσου – Επιπλοκές

Η θνησιμότητα υπολογίζεται ότι είναι 0,35%. Ωστόσο είναι τόσο πολλές οι περιπτώσεις ηπατίτιδας που δεν αναγνωρίζονται που πιθανόν η θνησιμότητα είναι υπερεκτιμημένη. Περίπου το 70% των θανάτων παρατηρείται σε ασθενείς που μολύνονται μετά την ηλικία των 50 (8%). Η τυπική πορεία είναι 3-6 μήνες κλινικής νόσου. Ο ίκτερος διαρκεί 6-8 εβδομάδες. Τα ηπατικά ένζυμα υποχωρούν με τη βελτίωση της συμπτωματολογίας. Η κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια αναπτύσσεται στο 0,14-0,35% των ασθενών που νοσηλεύονται για ηπατίτιδα Α. Οι ασθενείς έχουν προφανή κλινική βελτίωση και εβδομάδες ή μήνες αργότερα εμφανίζουν υποτροπή με αύξηση των ηπατικών ενζύμων και ιική κάθαρση. Τελικά αναρρώνουν πλήρως. Παρατεταμένη χολοστατική ηπατίτιδα Α παρατηρείται στο 3-5% των ασθενών. Οι ασθενείς έχουν χολερυθρίνη >10mg/dl, ALP 3-5 φορές πάνω από το φυσιολογικό και αναρρώνουν μετά από μήνες

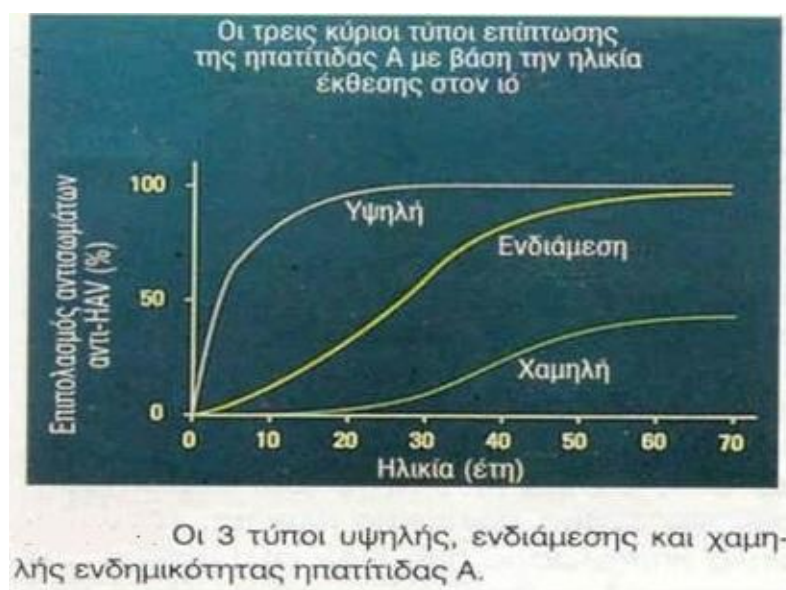
Οι επιπλοκές περιλαμβάνουν παγκρεατίτιδα νεφρική ανεπάρκεια χολοκυστίτιδα, κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια, σύνδρομο Guillain-Barre, θρομβοπενική πορφύρα, αγγειίτιδα και αρθρίτιδα μπορεί να εμφανιστούν.¹⁹

Επιδημιολογία

Οι παράγοντες κινδύνου για την ηπατίτιδα Α στις Η.Π.Α. είναι 1) ενδοοικογενειακή ή σεξουαλική επαφή με ασθενείς, 2) εργαζόμενοι ή μέλη βρεφονηπιακών σταθμών, 3) ταξιδιώτες και 4) φαγητό (ιδίως δίθυρα οστρακοειδή) ή επιδημίες λόγω μολυσμένου νερού. Δεν έχει ανευρεθεί κανένας παράγοντας κινδύνου στο 45% του συνολικού αριθμού των περιπτώσεων. Η λοίμωξη από ηπατίτιδα Α συνήθως αποκτάται πριν από την ηλικία των 5 ετών σε αναπτυσσόμενες χώρες της Αφρικής, της Ασίας και της Λατινικής Αμερικής, όπου η οροθετικότητα είναι μεγαλύτερη από 90% πριν από την ενηλικίωση. Στις δυτικές κοινωνίες η οροθετικότητα συνεχώς μειώνεται και υπολογίζεται περίπου σε 43% στις Η.Π.Α. Η μετάδοση γίνεται με την κοπροστοματική οδό και το ποσοστό δευτεροπαθών επεισοδίων ενδοοικογενειακής μετάδοσης ανέρχεται σε 15-50%.¹⁹

Μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 1960 η ηπατίτιδα Α (HAV) αποτελούσε ένα συχνότατο, σχεδόν υποχρεωτικό νόσημα της παιδικής ηλικίας, σε πολλές περιοχές

της γης. Στη συνέχεια, η βελτίωση των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών επέφερε σημαντικές αλλαγές στην επιδημιολογία της νόσου. Η Ελλάδα, με βάση τις μελέτες της δεκαετίας του '60, αρχικά κατατάσσονταν στις χώρες υψηλής ενδημικότητας. Η βελτίωση του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου του πληθυσμού και η βελτίωση των υγειονομικών παροχών, καθώς και των συνθηκών ύδρευσης και αποχέτευσης επέφεραν αλλαγή στον επιδημιολογικό χάρτη της Ελλάδας καθιστώντας την χώρα χαμηλής ενδημικότητας.²⁴



ΕΙΚΟΝΑ 7²²

1.2.2. Ηπατίτιδα Β

Γενικά - Μετάδοση

Η ηπατίτιδα Β οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV).²⁰ Υπάρχουν δύο τύποι χρόνιας ηπατίτιδας Β, η HBeAg θετική και η HBeAg αρνητική ή antiHBe θετική.²⁵ Ο ιός αποτελείται από κυκλικό DNA, διπλής κατά το πλείστον έλικας που περιβάλλεται από ένα πυρήνα που ονομάζεται νουκλεοκαψίδιο που φέρει εξωτερικό περίβλημα.¹⁹

Ο ιός της ηπατίτιδας Β μεταδίδεται κυρίως με το αίμα και τα παράγωγα του. Επομένως οι τρόποι με τους οποίους μεταδίδεται δια μέσου του αίματος είναι οι ακόλουθοι:

- Κατά την μετάγγιση αίματος ή παραγώγων του και κατά αιμοκάθαρση που γίνεται στους νεφροπαθείς ασθενείς (βασικά ο τρόπος αυτός σήμερα είναι εξαιρετικά

σπάνιος λόγω τους συστηματικού ελέγχου των αιμοδοτών καθώς επίσης οι σύγχρονες μονάδες τεχνητού νεφρού είναι ασφαλείς).

- Με την ενδοφλέβια λήψη εξαρτησιογόνων ουσιών.
- Με την χρήση μολυσμένων αντικειμένων (οδοντόβουρτσα, νυχοκόπτες, βελόνες, ξυραφάκια κ.τ.λ.)¹⁶
- Μετάγγιση μολυσμένου αίματος ή παραγώγων του. Εξαιρετικά σπάνιο σήμερα, λόγω του ελέγχου των αιμοδοτών.
- Δημιουργία τατουάζ και τρύπημα αυτιών με μη αποστειρωμένα εργαλεία.
- Σεξουαλική (ετεροφυλική ή ομοφυλοφιλική) επαφή με άτομα που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα Β, χωρίς προφύλαξη. Μεταδίδεται με την κολπική, πρωκτική και την στοματική επαφή. Είναι ο συνηθέστερος τρόπος μετάδοσης του ιού.²⁹
- Η «κάθετος μετάδοση» από την μητέρα-φορέα στο παιδί κατά τη διάρκεια του τοκετού. Σήμερα όλες οι έγκυες μητέρες ελέγχονται για παρουσία ηπατίτιδας Β και σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος λαμβάνονται ειδικά μέτρα που προλαμβάνουν τη μετάδοση του ιού στο νεογνό
- Η «ενδο-οικογενειακή μετάδοσης» η οποία αποτελεί το σημαντικότερο τρόπο δημιουργίας των σθενών με χρόνια HBV στη χώρα μας. Γι' αυτό σε διάγνωση ενός ασθενούς με χρόνια ηπατίτιδα β επιβάλλεται ο έλεγχος των συγγενών 1^{ου} βαθμού (γονέων, αδελφών, τέκνων κ.τ.λ).
- Το ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό μπορεί επίσης να μολυνθεί από τον HBV, εάν μια μικροποσότητα αίματος από κάποιο φορέα του ιού εισέλθει στον οργανισμό τους, μέσω ενός κοψίματός τους από νυστέρι ή τυχαίου τρυπήματός τους από μια βελόνα.¹³

ΔΕΝ μεταδίδεται από

- νερό
- τροφή
- μαγειρικά σκεύη
- την κοινή χρήση τουαλέτας
- με την κοινωνική επαφή (χειραψία, αγκαλιά, φιλή, βήχας, φτέρνισμα).¹⁸
- Τον ιδρώτα, τα δάκρυα, το μητρικό γάλα, τα κόπρανα και τα ούρα.³⁰

Οξεία φάση

Συμπτώματα

Οι πρισσότεροι ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα Β έχουν υποκλινική νόσο. Τα συμπτώματα της *οξείας ηπατίτιδας Β* μοιάζουν με εκείνα της ηπατίτιδας Α.²⁶ Η οξεία λοίμωξη διαρκεί λιγότερο από 6 μήνες και αποτελείται από 4 στάδια: το στάδιο επώασης, το προϊκτερικό, το ικτερικό και το στάδιο ανάρρωσης. Το στάδιο επώασης είναι το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την στιγμή της μόλυνσης μέχρι την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Συνήθως διαρκεί 45-120 ημέρες. Περίπου οι μισοί ασθενείς δεν εμφανίζουν συμπτώματα ενώ οι υπόλοιποι εμφανίζουν τόσο ήπια που δεν γίνονται αντιληπτά. Σ' αυτό το στάδιο το άτομο που έχει μολυνθεί μπορεί να μεταδώσει τον ιό.

Το προϊκτερικό στάδιο διαρκεί 3-10 ημέρες. Ο ασθενής έχει πυρετό, αδυναμία, κόπωση, πόνο στις αρθρώσεις και στην κοιλιά, τάση για έμετο και δεν έχει όρεξη για φαγητό. Ακολουθεί το ικτερικό στάδιο, όπου εμφανίζεται ο ίκτερος δηλαδή κίτρινο χρώμα στο δέρμα και στο λευκό των ματιών. Τα ούρα έχουν σκοτεινό χρώμα «κονιάκ» και τα κόπρανα είναι λευκά. Στο στάδιο ανάρρωσης τα συμπτώματα εξαφανίζονται σιγά-σιγά αλλά η αδυναμία και η κόπωση μπορεί να παραμείνουν για αρκετό χρονικό διάστημα.²⁵

Αξιοσημείωτο είναι πως στο 50% των ασθενών (κυρίως στα παιδιά) η οξεία ηπατίτιδα Β δεν συνοδεύεται από ίκτερο και συχνά δεν έχει κανένα σύμπτωμα ή τα συμπτώματα είναι ήπια.²⁶ Σε ποσοστό 30-40% των περιπτώσεων η πάθηση περνάει απαρατήρητη με ελάχιστα ή καθόλου συμπτώματα.²⁰

Παθοφυσιολογία

Η κλινική ηπατίτιδα είναι το αποτέλεσμα της απάντησης του ξενιστή στα ιικά αντιγόνα που εκφράζονται στην επιφάνεια του ηπατοκυττάρου. Αρχικά ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν τα ιικά αντιγόνα που εκφράζονται στα ηπατοκύτταρα, με αποτέλεσμα την έναρξη της ανοσιακής απάντησης. Στην περίπτωση αυτή τα μολυσμένα ηπατοκύτταρα καθαίρονται και τα κυκλοφορούντα μολυσμένα ιικά σωματίδια εξουδετερώνονται από τα αντι ΗΒs και ο οργανισμός

θεραπεύει τη λοίμωξη. Τις πρώτες 2-4 εβδομάδες της λοίμωξης στους ενήλικες παρατηρείται ικός πολλαπλασιασμός χωρίς ηπατοκυτταρική καταστροφή, αφού η ανοσολογική απάντηση δεν έχει αναπτυχθεί. Τα επίπεδα του ιικού DNA είναι υψηλά και το HbsAg ανιχνεύεται αλλά ο ασθενής δεν έχει κλινική νόσο και η ALT είναι φυσιολογική. Όταν η ανοσιακή απάντηση ξεκινήσει, τα επίπεδα του DNA μειώνονται, τα ηπατοκύτταρα καταστρέφονται, η ALT αυξάνει και ο ασθενής τελικά νοσεί.¹⁹

Κλινική Εικόνα

Κατά την κλινική εξέταση παρατηρείται ίκτερος, ηπατομεγαλία με ευσαιοθησία κατά την ψηλάφηση και πυρετός. Μπορεί να υπάρχουν στίγματα χρόνιας ηπατικής νόσου.¹⁹

Διάγνωση – Παρακλινικός Έλεγχος

Ο καλύτερος τρόπος να μάθουμε αν έχουμε προσβληθεί από ηπατίτιδα Β είναι να κάνουμε ειδικές εξετάσεις αίματος είτε ιδιωτικά, είτε σε νοσοκομείο. Ανιχνεύονται στο αίμα αντισώματα κατά του ιού καθώς και πρωτεΐνες του. Γίνεται μια απλή αιμοληψία και τα αποτελέσματα βγαίνουν σε περίπου μία εβδομάδα. Η απλή «γενική αίματος» δεν είναι αρκετή για να μάθουμε αν έχουμε προσβληθεί από ηπατίτιδα.²⁰ Τέσσερα αντιγόνα του ιού έχουν μέχρι σήμερα αναγνωρισθεί, τα HBsAg, HBeAg, HBcAg και HBxAg, εκ των οποίων το πρώτο βρίσκεται στην επιφάνεια, ενώ τα υπόλοιπα στον πυρήνα του ιικού σωματιδίου.¹⁷

Η οξεία λοίμωξη διαγιγνώσκεται από την παρουσία των HbsAg και αντι-HBc IgM στον ορό. Στα πολύ πρώιμα στάδια της νόσου τα αντι-HBc IgM μπορεί να απουσιάζουν και να εμφανιστούν αργότερα. Σε άτομα που αναρρώνουν από οξεία λοίμωξη το αντι-HBc IgM εξαφανίζεται και εμφανίζεται το αντι-HBc-IgG. Το HBsAg καθαίρεται σε περίπου 24 εβδομάδες και τα αντι-HBs εμφανίζονται 8 εβδομάδες αργότερα, δηλώνοντας πλήρη ανάρρωση και μελλοντική ανοσία. Στο διάστημα μεταξύ της εξαφάνισης του HbsAg και της εμφάνισης του αντι-HBs (“το παράθυρο”) η διάγνωση γίνεται από την παρουσία των αντι-HBc IgM. Τα αντι HBc-

IgG συνήθως παραμένουν εφ' όρου ζωής. Αν υπάρχουν τα αντι-HBc IgM ο ασθενής έχει πιθανότατα μολυνθεί προσφάτως γιατί τα IgM καθαίρονται συνήθως 8 μήνες μετά τη λοίμωξη. Ένας μικρός αριθμός ασθενών με έξαρση της χρόνιας ηπατίτιδας B θα εμφανίσει αντι-HBc IgM. Το HbeAg εμφανίζεται κατά την οξεία λοίμωξη και καθαίρεται νωρίς στην πορεία της νόσου.¹⁹

Η αξονική ή η μαγνητική τομογραφία και το υπερηχογράφημα δεν έχουν διαγνωστική αξία, καθώς ανατομικές βλάβες στο συκώτι εμφανίζονται σε πολύ προχωρημένες περιπτώσεις. Βιοψία γίνεται μόνο στη χρόνια ηπατίτιδα για να εκτιμηθεί η πραγματική έκταση της βλάβης.

Άλλες εξετάσεις που πρέπει να γίνονται μετά την επιβεβαίωση της ηπατίτιδας B είναι:

1. Το HBV DNA που μετρά την ποσότητα του ιού στον οργανισμό.

Το DNA του ιού αποτελεί έναν ακόμη, ίσως το σημαντικότερο, δείκτη ενεργού ιικού πολλαπλασιασμού.

Η συνήθως χρησιμοποιούμενη μέθοδος υβριδισμού που ανιχνεύει το HBVDNA στον ορό σε επίπεδα 10-500 pg/ml (=1.000.000 γονικά ισοδύναμα/ml) είναι θετική νωρίς στην οξεία φάση της HBV λοίμωξης και παραμένει θετική για μεγάλα διαστήματα της χρόνιας λοίμωξης, όσο διατηρείται ο ενεργός πολλαπλασιασμός του ιού.

Η PCR τεχνική ανίχνευσης του HBVDNA στον ορό είναι 10.000 φορές πιο ευαίσθητη από τον υβριδισμό και ανιχνεύει το HBVDNA σε επίπεδα 10 pg/ml (10-50 γονικά ισοδύναμα/ml). Χρησιμοποιώντας την PCR τεχνική, HBVDNA μπορεί να ανιχνευτεί στον ορό όλων των φορέων HBsAg και για μια βραχεία περίοδο πριν από την εμφάνιση ή μετά την εξαφάνιση του HBsAg.

Η κλινική σημασία της ανίχνευσης HBVDNA με την PCR τεχνική είναι τελείως διαφορετική από εκείνη της ανίχνευσης HBVDNA με υβριδισμό. Παρουσία HBVDNA στον ορό με PCR είναι περίπου ταυτόσημη με παρουσία HBsAg στον ορό και δείχνει απλά HBV λοίμωξη, ενώ παρουσία HBVDNA στον ορό με μέθοδο υβριδισμού είναι ταυτόσημη με παρουσία HBeAg στον ορό και δείχνει ενεργό πολλαπλασιασμό του ιού, ενεργό ηπατοπάθεια και μολυσματικότητα.²¹

2. Οι ηπατικές δοκιμασίες που δείχνουν την λειτουργία του ήπατος, δηλαδή οι τρανσαμινάσες (AST, ALT), η χολερυθρίνη και ο χρόνος προθρομβίνης

3. Το υπερηχοτομογράφημα άνω κοιλίας που περιλαμβάνει το ήπαρ, τον σπλήνα, την

χοληδόχο κύστη, τον χοληδόχο πόρο και τους νεφρούς.

4.Η βιοψία ήπατος: η καλύτερη μέθοδος ανίχνευσης ηπατικής βλάβης. Με μία βελόνη λαμβάνεται ένα μικρό τεμαχίδιο ήπατος, μήκους 1-2 εκατοστών που στέλνεται για εξέταση.²⁵

Εμβόλιο - Πρόληψη

Η πρόληψη της ηπατίτιδας Β στηρίζεται:

- Στον εμβολιασμό
- Στη χρήση προφυλακτικού κατά την σεξουαλική επαφή.
- Στον έλεγχο του αίματος στις αιμοδοσίες.
- Στην καταπολέμηση των ναρκωτικών ουσιών.
- Στην αποφυγή χρησιμοποίησης κοινών αντικείμενων (οδοντόβουρτσα, ξυραφάκια κ.τ.λ.).¹³

Η πρόληψη της ηπατίτιδας Β βασίζεται στην ενημέρωση και στην ανοσοπροφύλαξη. Η ενημέρωση αφορά την βελτίωση των συνθηκών υγιεινής και διαβίωσης, την σχολαστική τήρηση των κανόνων υγιεινής από τα άτομα που εκτίθενται επαγγελματικά, την ευαισθητοποίηση των ομάδων υψηλού κινδύνου και τις οδηγίες σεξουαλικής συμπεριφοράς.. Η ανοσοπροφύλαξη έναντι της ηπατίτιδας Β διακρίνεται σε ενεργητική και παθητική.

Η *ενεργητική* βασίζεται στον εμβολιασμό. Το εμβόλιο χορηγείται σε τρεις δόσεις. Η δεύτερη γίνεται ένα μήνα μετά την πρώτη και η τρίτη 6 μήνες μετά την πρώτη. Το εμβόλιο είναι ασφαλές και δεν εμφανίζει παρενέργειες κατά την χορήγησή του. Στην Ελλάδα ο εμβολιασμός είναι υποχρεωτικός στα βρέφη και στους εφήβους. Επίσης, συνιστάται στο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό, σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς (αιμορροφιλικοί), σε αιμοδιυλιζόμενους, ομοφυλόφιλους, χρήστες ναρκωτικών ουσιών, ιερόδουλες και οικογένειες ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β.

Η *παθητική* γίνεται με την χορήγηση υπεράνοσου γ-σφαιρίνης. Χορηγείται σε νεογνά μητέρων με χρόνια ηπατίτιδα Β αμέσως μετά τον τοκετό και σε άτομα που έρχονται σε επαφή με τον ιό και δεν έχουν εμβολιασθεί (τρύπημα βελόνης, σεξουαλική επαφή). Πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατόν μετά από μια

τέτοια επαφή πριν την χορήγηση του εμβολίου. Προσφέρει ανοσία σε ποσοστό πάνω από 70-75% για τουλάχιστον 3 μήνες. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνέστησε από το 1998 να γίνεται υποχρεωτικά ο εμβολιασμός όλων των βρεφών για ηπατίτιδα Β.²⁵ Το εμβόλιο της ηπατίτιδας Β είναι ιδιαίτερα ανοσογενές και τα προστατευτικά αντισώματα θα αναπτυχθούν στους περισσότερους ανθρώπους που εμβολιάζονται για ηπατίτιδα Β. Εξαιρούνται οι ασθενείς που είναι ανασοκατασταλαμένοι και εκείνοι με προχωρημένη ηπατοπάθεια. Ο γενικός εμβολιασμός συστήνεται για όλα τα νεογνά στις Ηνωμένες Πολιτείες. Με αυτήν την επιθετική στρατηγική, είναι πιθανό ότι μέσα σε 10 έως 20 έτη, η εμφάνιση της οξείας ηπατίτιδας Β θα μειωθεί σημαντικά. Στην Ταϊβάν, όπου η ηπατίτιδα είναι ενδημική και η κάθετη μετάδοση είναι η κυρίαρχη οδός μόλυνσης, ο επιθετικός εμβολιασμός όλων των νεογνών έχει μειώσει εντυπωσιακά την εμφάνιση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος αποτρέποντας την κάθετη μετάδοση. Οι έφηβοι και οι ενήλικοι που γεννήθηκαν μετά από τον υποχρεωτικό εμβολιασμό για την ηπατίτιδα Β πρέπει να ελέγχονται για την κατάσταση του εμβολισμού τους κατά τη διάρκεια των προγραμματισμένων επισκέψεών τους σε μονάδες υγειονομικής περίθαλψης και πρέπει να γίνεται κάθε απαραίτητη ενέργεια για τον εμβολιασμό τους. Επειδή η ηπατίτιδα Β μεταδίδεται σεξουαλικά, όλα τα μη εμβολιασμένα άτομα παραμένουν εκτεθειμένα σε κίνδυνο για την προσβολή από αυτή την νόσο.¹⁶

Όλοι όσοι κάνουμε σεξ, πρέπει να κάνουμε την εξέταση προληπτικά. Αν έχουμε προσβληθεί, είναι πολύ σημαντικό να το μάθουμε νωρίς, πριν προχωρήσει η αρρώστια και προκαλέσει σοβαρή ζημιά. Μια αρνητική εξέταση σήμερα δεν σημαίνει δεν θα κολλήσουμε στο μέλλον. Αν κάνουμε σεξ, είναι καλό να κάνουμε εξέταση για ηπατίτιδα μια φορά το χρόνο. Το ίδιο ισχύει και με τις εξετάσεις για τα άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, όπως το HIV/AIDS και η σύφιλη. Πάντως η ηπατίτιδα Β κολλάει πιο εύκολα από το HIV.²⁰

Ο εμβολιασμός συνιστάται και σε άτομα που πρόκειται να επισκεφθούν περιοχές υψηλής ή ενδιάμεσης ενδημικότητας. Αυξημένο κίνδυνο διατρέχουν οι ταξιδιώτες που πρόκειται δυνητικά να εκτεθούν σε αίμα ή βιολογικά υγρά (επαγγελματίες υγείας, μέλη ανθρωπιστικής βοήθειας), ή σε ατυχήματα («περιπετειώδη ταξίδια») ή να υποβληθούν σε οδοντιατρικές εργασίες, ή να κάνουν χρήση ενδοφλεβίων ουσιών ή να υποβληθούν σε πράξεις που γίνονται με βελόνες (τατουάζ, piercing, βελονισμός) ή να έχουν σεξουαλικές επαφές με τον γηγενή

πληθυσμό χωρίς προφύλαξη. Σε αυτούς τους ταξιδιώτες συστήνεται να εμβολιάζονται ανεξαρτήτως της διάρκειας του ταξιδιού.²³

Εμβολιαστικό σχήμα

Το εμβόλιο χορηγείται σε 3 δόσεις (0, 1 και 6 μήνες). Είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν ταχεία σχήματα με δόσεις στους μήνες 0, 1, και 4 μήνες ή 0, 2, και 4 μήνες. Αν οι δόσεις του εμβολίου καθυστερήσουν, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου δεν φαίνεται να επηρεάζεται, αλλά η αναμενόμενη προστασία αναπτύσσεται μετά την 3η δόση. Αν η 2^η δόση καθυστερήσει να γίνει, ο εμβολιασμός δεν χρειάζεται να γίνει από την αρχή. Σε αυτές τις περιπτώσεις γίνεται η 2η δόση, ενώ η 3η γίνεται μέσα σε 3-5 μήνες από τη δεύτερη. Αν καθυστερήσει η 3η δόση, και πάλι ο εμβολιασμός δεν χρειάζεται να γίνει από την αρχή. Η 3η δόση γίνεται κανονικά, όταν είναι εφικτό.²³

Ειδικές ομάδες

ο Στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, χρησιμοποιούνται 2πλάσιες έως 4πλάσιες δόσεις του εμβολίου, καθώς και μεγαλύτερος αριθμός δόσεων (4 ή περισσότερες).

ο Στους ασθενείς με ανοσοκαταστολή και στα άτομα με HIV λοίμωξη πιθανόν να χρειάζονται επίσης μεγαλύτερες ή περισσότερες δόσεις.²²

Αναμνηστικές δόσεις

Η διάρκεια της προστασίας από ηπατίτιδα Β δεν είναι πλήρως γνωστή. Αν και ο τίτλος των anti-HBs αντισωμάτων μειώνεται προοδευτικά με τον χρόνο, το 85% των εμβολιασθέντων, που αναπτύσσουν ικανοποιητικό τίτλο αντισωμάτων μετά την 3η δόση του εμβολίου, διατηρούν ανιχνεύσιμο τίτλο 5 έτη μετά τον εμβολιασμό, και πάνω από 50% αυτών, 9 έτη μετά. Όσο υψηλότερος είναι ο τίτλος των αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό τόσο μακρύτερο το χρονικό διάστημα που διατηρείται η ανοσία. Η ανάγκη ελέγχου του τίτλου των αντισωμάτων και χορήγησης αναμνηστικών δόσεων πέραν του ορίου των 9 ετών δεν έχει εκτιμηθεί και δεν

συνιστάται στον γενικό πληθυσμό. Για ορισμένες ομάδες «υψηλού κινδύνου», με φυσιολογικό ανοσοποιητικό σύστημα, ωστόσο, ορισμένοι προτείνουν μία αναμνηστική δόση εμβολίου μετά 5 έτη, αλλά αυτή η άποψη δεν είναι καθολικά αποδεκτή στη βιβλιογραφία. Έτσι, αναλόγως της ηλικίας κατά την οποία έγινε ο εμβολιασμός, συνιστάται:

- αν ο εμβολιασμός έγινε με 3 ή 4 δόσεις πριν την ηλικία των 25 ετών, δεν χρειάζεται αναμνηστική δόση,
- αν ο εμβολιασμός έγινε μετά την ηλικία των 25 ετών, και ο τίτλος αντισωμάτων είναι χαμηλότερος των 10 mIU/ml, χρειάζεται μια αναμνηστική δόση και επανέλεγχος του τίτλου 1-2 μήνες μετά. Αν τότε ο τίτλος αντισωμάτων είναι >10 mIU/ml, δεν χρειάζονται άλλες αναμνηστικές δόσεις. Αν όχι, μπορούν να γίνουν επιπλέον δόσεις μέχρις επίτευξης ικανοποιητικού τίτλου αντισωμάτων και χωρίς ο συνολικός αριθμός τους (συμπεριλαμβανομένων των αρχικών δόσεων) να υπερβαίνει τις 6. Στα άτομα που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση, ο έλεγχος του τίτλου των αντισωμάτων γίνεται κάθε έτος και αν διαπιστωθεί πτώση κάτω από το όριο των 10 mIU/ml γίνεται μία αναμνηστική δόση.²³

Αντενδείξεις

Το εμβόλιο αντενδείκνυται στα άτομα με γνωστή υπερευαισθησία σε κάποιο από τα συστατικά του (βλέπε οδηγίες κατασκευαστή), καθώς και στα άτομα που εκδήλωσαν σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας σε προηγούμενη δόση.

Προσοχή στη χορήγηση

ο Δεδομένης της έλλειψης μελετών για την ασφάλεια του εμβολίου κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού, ο εμβολιασμός στις εγκύους και θηλάζουσες μητέρες θα πρέπει να αποφεύγεται.

ο Τα σκευάσματα που περιέχουν άλατα υδραργύρου (thimerosal) ως συντηρητικό (Engerix B®) θα πρέπει να αποφεύγονται στις εγκύους και τα βρέφη έως 6 μηνών.

ο Ο εμβολιασμός θα πρέπει να αναβάλλεται κατά τη διάρκεια οξέων εμπύρετων νοσημάτων.

ο Επειδή ο εμβολιασμός μπορεί να προκαλέσει έξαρση των συμπτωμάτων της σκλήρυνσης κατά πλάκας, η απόφαση για τη χορήγηση του εμβολίου θα πρέπει να

γίνει με συνεκτίμηση των κινδύνων για τη νόσο και τα πιθανά οφέλη του εμβολιασμού.²³

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες του εμβολίου είναι ο τοπικός ερεθισμός στο σημείο της ένεσης, σκληρία, πόνος και διόγκωση των επιχωρίων λεμφαδένων που μπορεί να επιμείνει για μερικές εβδομάδες, και ο πυρετός (>37.7ο C). Πιο σπάνια αναφέρονται: αδυναμία, κακουχία, ζάλη, κεφαλαλγία, διαταραχές της αισθητικότητας, αρθραλγίες, μυαλγίες, παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων, εξάνθημα, κνησμός.²³

Αποτελεσματικότητα

Προστατευτικά αντισώματα (τίτλος >10 mUI/ml), αναπτύσσονται ένα μήνα μετά την Τρίτη δόση του εμβολίου σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των ενηλίκων και 95% των παιδιών. Μετά τη δεύτερη δόση, το 50-90% των εμβολιασθέντων έχει προστατευτικά αντισώματα. Ωστόσο, η πτώση του τίτλου κάτω του ορίου των 10 mUI/ml, δεν θα πρέπει να εκλαμβάνεται ως απώλεια της ανοσίας. Έλεγχος ύπαρξης προστατευτικού τίτλου αντισωμάτων (HBsAb) μετά τον εμβολιασμό γίνεται μόνο:

- ο στα άτομα που αναμένεται να έχουν μειωμένη ανοσολογική απάντηση (ανοσοκατεσταλμένοι, ασθενείς σε αιμοκάθαρση, αν το εμβόλιο έγινε στο γλουτό),
- ο στους επαγγελματίες υγείας με έκθεση σε αίμα ή βιολογικά υγρά,
- ο στα βρέφη μητέρων με θετικό αυστραλιανό αντιγόνο,
- ο στους σεξουαλικούς συντρόφους φορέων ηπατίτιδας B.

Ο έλεγχος γίνεται 1-2 μήνες μετά την ολοκλήρωση του εμβολιασμού.²³

Αλληλεπιδράσεις με άλλα εμβόλια ή φάρμακα

Το εμβόλιο της ηπατίτιδας Β μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με άλλα εμβόλια, όπως και με την ειδική ανοσοσφαιρίνη (HBIG), αρκεί η ένεση να γίνει σε διαφορετικό σημείο και με διαφορετική σύριγγα.²³

Θεραπεία – Πορεία Νόσου

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία της οξείας λοίμωξης πέραν της ψυχολογικής υποστήριξης και οι έλεγχοι. Οι περιπτώσεις πρέπει να αναφέρονται στις τοπικές αρχές δημόσιας υγείας. Τα άτομα με σεξουαλικές επαφές εντός 2 εβδομάδων από την παρουσίαση θα πρέπει να έχουν προσδιοριστεί και να έχουν λάβει ανοσοσφαιρίνη έναντι της ηπατίτιδας Β καθώς και εμβολιασμό ηπατίτιδας Β. Η ορολογική δοκιμασία ελέγχου για την ηπατίτιδα Β πρέπει να επαναληφθεί μετά την πάροδο 6 μηνών από την οξεία λοίμωξη προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι δεν έχει μεταπέσει σε χρόνια.¹⁶ Οι περισσότεροι ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα καθαίνουν τη νόσο σε 6 μήνες. Περίπου το 3-5% των ασθενών εμφανίζει χρόνια ηπατίτιδα. Έως το 50% των ενηλίκων με οξεία λοίμωξη είναι ασυμπτωματικοί. Οι ασθενείς έχουν χρόνια ηπατίτιδα αν το HbsAg ανευρίσκεται στον ορό για περισσότερο από 6 μήνες ή έχουν HbsAg χωρίς αντι-HBc IgM. Περίπου το 95% των μολυσμένων νεογνών και το 30% των παιδιών κάτω των 6 ετών έχουν ασυμπτωματική νόσο που εξελίσσεται χρόνια. Σε ενήλικες με χρόνια ηπατίτιδα η λοίμωξη εξελίσσεται σε κίρρωση στα επόμενα 4 χρόνια σε ποσοστό 20%. Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα με διαταραχές πήκτικότητας, εγκεφαλοπάθεια και εγκεφαλικό οίδημα εμφανίζεται σε <1% των περιπτώσεων επί οξείας Β. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί οποιαδήποτε επιπλοκή της ηπατικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου. Οι ασθενείς με συλλοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C έχουν επιθετική νόσο, ενώ οι ασθενείς με HIV δεν εμφανίζουν πιο έντονη ηπατική νόσο από τους μολυσμένους. Στην περίπτωση της κεραυνοβόλου ηπατίτιδας Β είναι γενικά καλοί υποψήφιοι για μεταμόσχευση. Ο συνδυασμός λαμβουδίνης και του εμβολίου φαίνεται να είναι η πιο αποτελεσματική θεραπεία για την πρόληψη της υποτροπής.¹⁹

Επιπλοκές

Λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας D, ένας ιός που χρειάζεται την ηπατίτιδα B για πολλαπλασιασμό και προκαλεί σοβαρή ηπατική νόσο. Το Η.Κ.Κ. εμφανίζεται σε χρόνια λοίμωξη. Συνήθως εμφανίζεται σε ασθενείς με κίρρωση 25-30 χρόνια μετά την έναρξη της λοίμωξης. Η οξώδης πολυαρτηριδίτιδα (υπέρταση, ηωσινοφιλία, κοιλιακό άλγος, εξάνθημα, πολυαρθρίτιδα και νεκρωτική αγγειίτιδα που προσβάλλει το έντερο, τους νεφρούς και το Κ.Ν.Σ.) είναι σπάνια αλλά σοβαρή επιπλοκή της ηπατίτιδας B. Η σπειραματονεφρίτιδα και η λευκοκυτοκλαστική αγγειίτιδα είναι σπάνιες.¹⁹

Επιδημιολογία

Με βάση τα στοιχεία της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας, υπολογίζεται ότι, μετά το 2000 και παρά την εξάπλωση του εμβολιασμού, εξακολουθούν να εμφανίζονται περισσότερες από 5,000,000 νέες περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας B (HBV) κάθε χρόνο παγκοσμίως και ότι το 5% του πληθυσμού της γης (350.000.000 άτομα) έχουν χρόνια ηπατίτιδα B.²⁶ Αυξημένη συχνότητα εμφανίζεται επίσης μεταξύ των μεταναστών από την Αλβανία και τα κράτη της πρώην Σοβιετικής Ένωσης.²⁵

Κατανομή κατά ηλικία στη χώρα μας

Στην Ελλάδα η συχνότητά της είναι περίπου 2-3% ενώ υπάρχουν περιοχές με αυξημένη συχνότητα μέχρι 25%.²⁵

Όσον αφορά την κατανομή κατά ηλικία, παρατηρείται μείωση της επίπτωσης διαχρονικά, ιδιαίτερα στην ηλικιακή ομάδα 0-4 με μέση δηλούμενη επίπτωση της οξείας ηπατίτιδας B 1,76 ανά 100.000 πληθυσμού για το έτος 1998, μειούμενη σταδιακά, το έτος 2011 μηδενίζεται.

Στην ηλικία 5-14 από 1,23 το 1998, το 2011 μηδενίζεται και για την ηλικία 15-24 από 2,24 μειώνεται σημαντικά σε 0,06 το έτος 2011. Πιθανώς αυτό να σχετίζεται με την ένταξη του εμβολίου έναντι της ηπατίτιδας B στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού το 1998.¹⁵

Σε άλλες χώρες

Σε ενδημικές περιοχές (Αφρική, Νότιος Ασία, Κίνα) το 50% του πληθυσμού μολύνεται και το 8% είναι χρόνιοι φορείς. Η μόλυνση μεταδίδεται από τη μητέρα στο νεογνό (κάθετη μετάδοση) ή από παιδί σε παιδί. Σε περιοχές χαμηλού επιπολασμού (Βόρειος Αμερική, Ευρώπη) η νόσος μεταδίδεται σεξουαλικά μέσω των νεαρών ατόμων. Άλλοι παράγοντες κινδύνου στα ανεπτυγμένα έθνη είναι η ενδοφλέβια χρήση ουσιών, η επαγγελματική έκθεση, η έκθεση σε παράγωγα αίματος, η αιμοκάθαρση και η νοσοκομειακή μετάδοση. Περίπου το 20-30% δεν έχουν αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου. Η μετάδοση από χειρουργούς που φέρουν τον ιό σε ασθενείς έχει αναφερθεί. Ο επιπολασμός στις Η.Π.Α. είναι 0,35% για τη χρόνια λοίμωξη και ο συνολικός εφ' όρου ζωής κίνδυνος (5%). Η ηπατίτιδα Β είναι το βασικό αίτιο κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου παγκοσμίως.¹⁹

Χρόνια φάση

Οι ασθενείς με χρόνια λοίμωξη μπορούν να μεταδώσουν τον ιό και επιπλέον διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για κίρρωση του ήπατος ή καρκίνο, γι' αυτό και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά από το γιατρό τους εφ' όρου ζωής. Για την προστασία του γενικού πληθυσμού, εμβολιάζονται τα παιδιά από τον 4ο μήνα της ζωής τους και μετά.

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα και τα σημεία ενός ασθενούς με χρόνια HBV ηπατοπάθεια ποικίλλουν, αφού ο άρρωστος μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματικός ή να παρουσιάζει συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας ή ακόμα και προχωρημένου ΗΚΚ. Οι συνηθέστερες κλινικές εκδηλώσεις της χρόνιας ηπατίτιδας είναι καταβολή, κακουχία, ηπατοσπληνική διόγκωση και τα αραχνοειδή αγγειώματα που ανευρίσκονται στους περισσότερους πάσχοντες. Σημεία ηπατικής ανεπάρκειας και πυλαίας υπέρτασης (ίκτερος, εγκεφαλοπάθεια, αιμορραγία πεπτικού, ασκίτης) συναντώνται στο 10%-30% των ασθενών. Δεν είναι σπάνια όμως και η εμφάνιση εξωηπατικών εκδηλώσεων που οφείλονται στη δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων.

Είναι χαρακτηριστικό ότι η παρουσία κλυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων δεν σημαίνει υποχρεωτικά εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων. Από την άλλη πλευρά θα πρέπει να τονισθεί ότι οι εξωηπατικές εκδηλώσεις μπορεί να εμφανίζονται μεμονωμένα χωρίς άλλα σημεία ηπατικής βλάβης και να αποτελούν τις μόνες εκδηλώσεις χρόνιας ηπατίτιδας. Είναι πράγματι άγνωστο ποιοι παράγοντες καθορίζουν την εμφάνιση ή όχι, το χρόνο έναρξης, τον τύπο και τη διάρκεια των εκδηλώσεων αυτών, που μπορεί να είναι η σπειραματονεφρίτιδα, η αγγειίτιδα, η μυοκαρδίτιδα, η αρθρίτιδα, το σύνδρομο Guillain-Barré κ.ά. Οι καταστάσεις αυτές οφείλονται σε κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα που περιέχουν HBsAg ή και άλλα αντιγόνα των HBV, HCV και HDV και τα αντίστοιχα αντισώματά τους, ενώ η νόσος του ήπατος είναι συνήθως ήπια.¹⁹

Μηχανισμοί Ηπατοκυτταρικής Βλάβης

Όπως ήδη αναφέρθηκε, από τις υπάρχουσες μέχρι σήμερα ενδείξεις, φαίνεται ότι ο HBV δεν είναι κυτταροτοξικός. Καθοριστικό ρόλο για τη βαρύτητα κλινικής εκδήλωσης της νόσου και την πιθανότητα εξέλιξης σε χρόνια ηπατίτιδα παίζει η ανοσολογική δραστηριότητα του ξενιστή και ιδιαίτερα η κυτταρική ανοσία. Όσο πιο ισχυρή είναι η ανοσολογική αντίδραση απέναντι στον HBV, τόσο πιο βαριά είναι η ηπατοκυτταρική βλάβη και η συμπτωματολογία του και τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα για πλήρη ίαση. Αντίθετα, η πιθανότητα χρόνιας αντιγοναιμίας ή και ηπατίτιδας είναι μεγαλύτερη σε ήπια ή ασυμπτωματική διαδρομή της οξείας λοίμωξης. Χαρακτηριστικό παράδειγμα που ενισχύει την άποψή ότι ο HBV δεν πρέπει να είναι κυτταροτοξικός είναι η ανεύρεση φορέων των αντιγονικών συστατικών του HBV χωρίς να συνυπάρχει και παρεγχυματική βλάβη του ήπατος. Έτσι εξηγείται και η περιορισμένη διαγνωστική σημασία του ποσοτικού και ποιοτικού προσδιορισμού των αντιγονικών συστατικών του HBV, σε χρόνια αντιγοναιμία, για την επισήμανση ηπατοκυτταρικής βλάβης. Πάντως, όσο εντονότερος είναι ο ρυθμός αναδιπλασιασμού του λοιμογόνου τμήματος του ιού (πυρήνα), τόσο μεγαλύτερη είναι και η πιθανότητα να συνυπάρχει χρόνια ηπατίτιδα. Έμμεσες ενδείξεις που ενοχοποιούν την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή στην πρόκληση της χρόνιας ηπατικής βλάβης είναι: α) η απουσία φλεγμονής του ηπατικού παρεγχύματος σε πολλούς χρόνιους φορείς, παρά το συνεχιζόμενο ενεργό

πολλαπλασιασμό του ιού, β) η παρουσία φλεγμονώδους κυτταρικής διήθησης του ηπατικού παρεγχύματος σε ασθενείς με οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα, γ) το ότι οι ασθενείς με διαταραχές του ανοσολογικού συστήματος (AIDS, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, σύνδρομο Down) δεν παρουσιάζουν ενεργό νόσο, δ) η έξαρση της ηπατοκυτταρικής νέκρωσης μετά από διέγερση του ανοσολογικού συστήματος με λεβαμιζόλη ή ιντερφερόνη ή μετά διακοπή της θεραπείας με κορτικοειδή, ε) η υπέρμετρη ανοσοαπόκριση που παρατηρείται στους ασθενείς με κεραυνοβόλο ηπατίτιδα Β.¹⁷

Διάγνωση

Υπάρχουν δύο τύποι χρόνιας ηπατίτιδας Β, η *HBeAg* θετική και η *HBeAg* αρνητική ή *antiHBe* θετική. Στην Ελλάδα κυριαρχεί η *HBeAg* αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β.²⁵ Στη χρόνια φλεγμονή το *HBsAg* εμφανίζεται στον ορό για περίοδο μεγαλύτερη των 6 μηνών (εξ ορισμού). Το αντι *HBc IgM* συνήθως απουσιάζει. Το *HbeAg* εμφανίζεται και το επίπεδο του DNA είναι υψηλά όταν ο ιικός πολλαπλασιασμός είναι υψηλός. Οι προπυρηνικές μεταλλάξεις προκαλούν ενεργό λοίμωξη χωρίς να παράγουν *HbeAg* και έτσι διαλάθουν του εργαστηριακού ελέγχου.

Η βιοψία ήπατος στις περιπτώσεις της χρόνιας ηπατίτιδας δείχνει ποικίλου βαθμού φλεγμονή των πυλαίων διαστημάτων, εστιακή ηπατοκυτταρική νέκρωση και ηπατοκύτταρα σαν «θαμπό τζάμι» (που περιέχουν *HgsAg*). Όσο η φλεγμονή προχωράει, παρατηρούνται έντονες νεκροφλεγμονώδεις αλλαγές με ανάπτυξη τελικά γεφυροποιού ή πολυλοβιακής ίνωσης (*Am J Clin Pathol* 2000;113:40). Παλαιότερα περιγραφικοί όροι όπως «χρόνια επιμένουσα ηπατίτιδα» ή «χρόνια ενεργός ηπατίτιδα» δεν χρησιμοποιούνται πλέον. Αντίθετα η παθολογοανατόμοι περιγράφουν το βαθμό της φλεγμονής και της ίνωσης (που ταξινομείται ως ήπια, μέτρια, σοβαρή και πολύ σοβαρή). Η ιστολογική εικόνα δεν συσχετίζεται με τα συμπτώματα. Η χρησιμότητα των βιοψιών είναι αμφιλεγόμενη, διότι η λήψη της απόφασης για θεραπευτική αγωγή στηρίζεται στον ικό πολλαπλασιασμό και όχι στην ιστολογική εικόνα. Ωστόσο οι βιοψίες βοηθούν στη σταδιοποίηση της νόσου.¹⁹

Θεραπεία

Τα ηπατοκύτταρα με τον πολλαπλασιαζόμενο ιό είναι ο στόχος της ανοσιακής απάντησης του ξενιστή προκαλώντας καταστροφή και τελικά ίνωση. Κατά συνέπεια ο στόχος της θεραπείας είναι να μετατρέψει τη λοίμωξη του πολλαπλασιαζόμενου ιού σε λοίμωξη από μη πολλαπλασιαζόμενο ιό. Η επιτυχία καθορίζεται από την απώλεια του HBeAg και τη μέτρηση του ιικού DNA στον ορό (ορομετατροπή). Οι ασθενείς που θεραπεύτηκαν επιτυχώς θα συνεχίσουν να έχουν HgsAg στον ορό αλλά ο ιός δεν θα πολλαπλασιάζεται και δεν θα προκαλεί βλάβη. Όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία πρέπει να έχουν ανιχνεύσιμο HBsAg, HBeAg και μετρήσιμο ιικό DNA στον ορό.¹⁹

Η μοναδική ένδειξη θεραπείας των χρόνιων ανενεργών φορέων του HBV είναι η έναρξη θεραπείας με²⁵ εντεκαβίρη,²⁷ ιντερφερόνη ή λαμβουδίνη, ενός νουκλεοσιδικού αναλόγου. Και οι τρεις αυτοί παράγοντες έχουν καταδείξει την αποτελεσματικότητά τους στην παρεμπόδιση ενεργού πολλαπλασιασμού και τη βελτίωση των ηπατικών ιστολογικών ευρημάτων. Οι χρόνιοι φορείς της ηπατίτιδας B με κλινικά ή ιστολογικά στοιχεία κίρρωσης διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και πρέπει να εξετάζονται. Οι ερχόμενοι σε επαφή με τους φορείς στα πλαίσια οικιακής συμβίωσης ή ερωτικής συνένυσης πρέπει να λαμβάνουν το εμβόλιο της ηπατίτιδας B για να αποτρέψουν την άδηλη παρεντερική έκθεση.¹⁶

Η χρόνια ηπατίτιδα B προσβάλλει 350 – 400 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως. Μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με ηπατίτιδα B που παρουσιάζουν τα υψηλότερα επίπεδα ιικού φορτίου διατρέχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν τελικά κίρρωση ή/και καρκίνο του ήπατος.

Η *εντεκαβίρη* ανακαλύφθηκε από τη Bristol-Myers Squibb στα πλαίσια ενός μεγάλου προγράμματος ελέγχου για την ανακάλυψη αντι-ιικών θεραπειών. Η εντεκαβίρη διερευνήθηκε αρχικά ως πιθανή ένωση για την αντιμετώπιση των ερπητοϊών. Σύντομα ανακαλύφθηκε ότι διέθετε ιδιότητες που την καθιστούσαν πολύτιμο υποψήφιο φάρμακο για την αντιμετώπιση του ιού της ηπατίτιδας B, καθώς επέδειξε ισχυρή αντι-ιική δράση και υψηλή εκλεκτικότητα. Η Bristol-Myers Squibb συνέχισε με περισσότερα από οκτώ έτη κλινικής έρευνας, τα οποία έδειξαν τελικά ότι η εντεκαβίρη αποτελεί ισχυρή, από του στόματος αντι-ιική θεραπεία που μπορεί να

μειώσει αποτελεσματικά το ιικό φορτίο σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα (<300 αντίγραφα/mL) στην πλειονότητα των ασθενών με χρόνια λοίμωξη από ηπατίτιδα Β.

Αυτή η αναδρομική, Ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη κοόρτης διερεύνησε τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της εντεκαβίρης στην εξέλιξη της νόσου σε 372 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ), εκ των οποίων 74% είχαν ΧΗΒ χωρίς κίρρωση, 24% είχαν ΧΗΒ με κίρρωση και 2% είχαν ΧΗΒ με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Η συνολική κοόρτη περιελάμβανε 73% άνδρες και η μέση ηλικία ήταν 41 ετών.

Αποτελέσματα:

- Ø Η πιθανότητα επίτευξης ιολογικής ανταπόκρισης στην εντεκαβίρη δεν επηρεάζεται από τη βαρύτητα της ηπατικής νόσου
- Ø Η ιολογική ανταπόκριση στην εντεκαβίρη σχετίζεται με χαμηλότερη πιθανότητα εξέλιξης της νόσου (ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσος, θάνατος) στους κίρρωτικούς ασθενείς
- Ø Η δράση αυτή παρέμεινε σημαντική μετά τη διόρθωση για διάφορες αρχικές μεταβλητές και μετά τον αποκλεισμό λόγω ενεργειών του πρώτου έτους³¹

Η *ιντερφερόνη α2b* είναι πιο αποτελεσματική σε ασθενείς με υψηλή ALT (>200U/L) και χαμηλά επίπεδα DNA (<200pg/ml). Αυτοί οι ασθενείς έχουν συνήθως ενεργό ηπατίτιδα στην παθολογοανατομική εξέταση. Σύμφωνα με μια μεταανάλυση το 33% των θεραπευόμενων ασθενών θα καθαρίσουν το HbeAg σε 3-6 μήνες αγωγής έναντι του 12% της ομάδας των ατόμων ελέγχου. Οι ασθενείς που ανταποκρίνονται έχουν καλύτερη μακροχρόνια επιβίωση και λιγότερες επιπλοκές. Τυπικά χορηγείται δόση 5 εκατομμυρίων μονάδων υποδορίως καθημερινά (ή 10 εκατομμύρια μονάδες τρεις φορές εβδομαδιαίως) για 16 εβδομάδες. Οι θεραπευόμενοι ασθενείς πρέπει να έχουν αντιρροπούμενη ηπατική νόσο καθώς η αγωγή μπορεί να προκαλέσει σοβαρή έξαρση της νόσου. Χαμηλές δόσεις *ιντερφερόνης* μπορούν να χορηγηθούν σε προχωρημένη νόσο.¹⁹

Η *λαμβουδίνη* πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που δεν έχουν υψηλή ALT ή χαμηλό ιικό DNA τα οποία σχετίζονται με καλή ανταπόκριση στην *ιντερφερόνη*.¹⁹ Ο ιός βρίσκεται μέσα στα κύτταρα του ήπατος και πολλαπλασιάζεται με αντίγραφα του γενετικού υλικού του (DNA). Αυτό επιτυγχάνεται με μια ουσία του ιού, που ονομάζεται ιική DNA πολυμεράση, που είναι ένα ένζυμο. Η *λαμβουδίνη* δρα αναστέλλοντας τη δράση του ενζύμου αυτού και σταματά έτσι τον πολλαπλασιασμό. Η *λαμβουδίνη* άρα μειώνει την ποσότητα του ιού της ηπατίτιδας Β

στο σώμα. Αυτό οδηγεί σε μείωση της βλάβης στο ήπαρ και βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας. Το φάρμακο βοηθά στον έλεγχο της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β, αλλά δεν είναι γνωστό αν μπορεί να τη θεραπεύσει.

Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται κάθε τρεις μήνες, εφόσον χορηγείται το φάρμακο. Το ποσό του φορτίου του ιού της ηπατίτιδας Β στον οργανισμό σας θα πρέπει να παρακολουθείται κάθε έξι μήνες. (HBV-DNA (Real-Time PCR)). Οι άνθρωποι που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ή που έχουν προχωρημένη ηπατική νόσο πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον κάθε μήνα.²⁸ Αν απαιτηθεί να διακοπεί το φάρμακο λόγω φαρμακευτικής ηπατίτιδας η ηπατική λειτουργία, θα πρέπει να παρακολουθηθεί για τουλάχιστον τέσσερις ακόμα μήνες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι οι εξής:

- Γενική αίσθημα αδιαθεσίας (κακουχία).
- Κόπωση.
- Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος.
- Δυσφορία στο λαιμό και τις αμυγδαλές.
- Πονοκέφαλος.
- Διαταραχές του εντέρου, όπως κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος και διάρροια.
- Μυϊκοί πόνοι ή κράμπες.
- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα (θρομβοπενία).²⁸

Η λαμιβουδίνη μπορεί να προκαλέσει μια σπάνια αλλά σοβαρή κατάσταση που ονομάζεται γαλακτική οξέωση, η οποία είναι Η περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα, με διόγκωση του ήπατος. Τα συμπτώματα είναι η γρήγορη και / ή βαθιά αναπνοή και μη ειδικά συμπτώματα, όπως αίσθημα αδυναμίας, γενική αδιαθεσία, έμετος, κοιλιακό άλγος, απώλεια όρεξης ή απώλεια βάρους. Αυτό το φάρμακο δεν έχει άδεια για τη θεραπεία της ηπατίτιδας Β σε παιδιά και εφήβους.

Το πόσιμο διάλυμα περιέχει σακχαρόζη και μπορεί να μην είναι κατάλληλο για άτομα με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια της σουκρόζης-ισομαλτάσης. Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αλλεργία στα συστατικά του. Η ασφάλεια αυτού του φαρμάκου κατά την εγκυμοσύνη δεν έχει τεκμηριωθεί. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο αν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα υπερτερεί κάθε πιθανό κίνδυνο για το αναπτυσσόμενο έμβryo.

Δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο. Επίσης αυτό το φάρμακο περνά στο μητρικό γάλα, όπως και ο ιός της ηπατίτιδας Β. Συνιστάται ότι οι μητέρες που πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο δεν θηλάζουν τα βρέφη τους.²⁸

Εμβόλια

Τα εμβόλια αποτελούνται από αδρανοποιημένο αντιγόνο επιφανείας ή παράγονται με ανασυνδυασμένες τεχνικές. Η χορήγηση 3 ενδομυϊκών ενέσεων παρέχει ανοσία σε ποσοστό >90% των νέων ενηλίκων. Είναι λιγότερο αποτελεσματικό στους ηλικιωμένους, σε ασθενείς υπό αιμοδιάλυση και σε ανοσοκατασταλαμένους. Ο συνδυασμός του εμβολίου με την HBIG είναι 79-98% αποτελεσματικός στην πρόληψη της χρόνιας λοίμωξης σε νεογέννητα με HBeAg θετικές μητέρες. Αν και τα επίπεδα μειώνονται σε πολύ χαμηλά επίπεδα στους περισσότερους ασθενείς με την πάροδο των χρόνων, η προστασία έναντι οξείας ή χρόνιας λοίμωξης παραμένει. Αναμνηστικές δόσεις δεν συνιστώνται (εκτός των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών. Ο εμβολιασμός στις Η.Π.Α. συνίσταται σε (1) ενήλικες υψηλού κινδύνου (2) βρέφη (για προστασία έναντι μόλυνσης κατά την παιδική ηλικία και (3) εφήβους που δεν εμβολιάστηκαν στην παιδική ηλικία. ώστε να αποκτήσουν ανοσία πριν από την έναρξη της σεξουαλικής ζωής ή τη χρήση τοξικών ουσιών. Υπάρχουν δύο διαθέσιμα ανασυνδυασμένα εμβόλια. Για τους ενήλικες οι δόσεις είναι για το Engerix-B 20μg ή για το Recombinax 10μg σε 3 χρόνους, 0, 1-2 και 6-12 μήνες, ενδομυϊκά. Ο έλεγχος με αντι-HBs μετά τον εμβολιασμό απαιτείται μόνο για ασθενείς υψηλού κινδύνου (όπως εργαζόμενους σε νοσηλευτικά ιδρύματα, αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, ομοφυλόφιλους ή αμφιφυλόφιλους άνδρες).¹⁹

Πρόγνωση

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος για ηπατίτιδα Β έχουν πτωχή πρόγνωση (73% σε 1 έτος, 44% σε 5 έτη) σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος για άλλο λόγο. Εμφανίζουν πολύ συχνά υποτροπή της λοίμωξης (90%) ιδίως αν είχαν δείκτες ενεργού πολλαπλασιασμού (HbeAg και ιικό DNA) κατά τη μεταμόσχευση.¹⁹

Χρόνια HBV Λοίμωξη - Ανοσοκαταστολή

- Προ ανοσοκαταστολής- χημειοθεραπείας

Έλεγχος HbsAg, anti-HBc, anti-HBs, σε όλους τους ασθενείς

- HbsAg+

XHB: άμεση θεραπεία XHB αντικό

Ανενεργοί φορείς: αντικό (2 εβδ. προ έναρξης μέχρι 12 μήνες μετά ολοκλήρωση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας).²⁹

Πρόληψη HBV αναζωπύρωσης σε BsAg-/anti-HBc+ ασθενείς υπό ανοσοκαταστολή -χημειοθεραπείας

- Έλεγχος HBV DNA ορού

HBV DNA+: πρόληψη όπως σε HBsAg+

HBV DNA-: παρακολούθηση με ALT & HBV DNA ανά 1-3 μήνες αναλόγως είδος ανοσοκαταστολής και συνοδών νοσημάτων.²⁹

1.2.3. Ηπατίτιδα C

Αίτιο

Η ηπατίτιδα C είναι ένας μεμονωμένος ιός RNA με μονόκλωνο νουκλεϊκό οξύ. Είναι ετερογενής, με 6 σημαντικούς γονότυπους και πολλαπλές υποκατηγορίες. Ο πιο κοινός γονότυπος στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι ο γονότυπος 1 (70%), και ακολουθείται από τους γονότυπους 2 και 3 (30%). Ο γονότυπος δεν ασκεί καμία επίδραση στην εξέλιξη της πάθησης. Ωστόσο, ο γονότυπος 1 συσχετίζεται έντονα με την αντίσταση στη θεραπεία.²⁰ Ο ιός της ηπατίτιδας C, είναι ένας ιός, που πολλαπλασιάζεται "διαιρούμενος" με τη βοήθεια ενός ενζύμου πολυμεράσης, το οποίο δεν έχει την ικανότητα να παράγει ακριβή αντίγραφα του γονιδιώματος του ιού, κάτι που ίσως μπορεί να εξηγήσει την ποικιλομορφία του και την αδυναμία παραγωγής εμβολίου.³⁰

Μετάδοση

Οι δυνηθείς τρόποι διασποράς του ιού της ηπατίτιδας C είναι:

- 1) Χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών. Είναι η κύρια οδός μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας C. Υπολογίζεται ότι περισσότεροι από 80% των ενεργών ή πρώην χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών έχουν ηπατίτιδα C.
- 2) Μετάγγιση αίματος ή παραγώγων του (πριν από 1992). Οι μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων του θεωρούνται ασφαλές, αλλά όλα τα άτομα που είχαν λάβει μετάγγιση πριν από το 1992 θα πρέπει να ελέγχονται γιατί υπάρχει πιθανότητα να έχουν μολυνθεί με τον ιό αυτό.
- 3) Αιμοκάθαρση (τεχνητός νεφρός). Η πιθανότητα μετάδοσης ηπατίτιδας C στις μονάδες τεχνητού νεφρού έχει ελαττωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια.
- 4) Τρύπημα με μολυσμένη βελόνα ή μολυσμένο εργαλείο. Η πιθανότητα μετάδοσης ηπατίτιδας C μετά από τρύπημα με μολυσμένη βελόνα είναι μικρή, περίπου 2-10%.
- 5) Μεταμοσχεύσεις μολυσμένου οργάνου στο παρελθόν.
- 6) Ιατρικές ή παραϊατρικές πράξεις. Η πιθανότητα μετάδοσης με αυτό τον τρόπο (ενέσεις, τατουάζ, τρύπημα σημείων του σώματος) είναι αμελητέα, εάν τηρούνται οι κανόνες αποστείρωσης και ορθής νοσηλείας.
- 7) Γενετήσια (σεξουαλική) μετάδοση.
- 8) Κάθετη μετάδοση (από μητέρα φορέα στο παιδί).
- 9) Άγνωστος τρόπος μετάδοσης. Αξίζει να σημειωθεί ότι μεγάλο ποσοστό των ασθενών (30- 40%) με ηπατίτιδα C δεν αποκαλύπτεται ποτέ έκθεση σε παράγοντα κινδύνου.²⁴

Οξεία φάση

Κλινική πορεία

Ο χρόνος επώασης της ηπατίτιδας C είναι 30-90 ημέρες. Η πλειοψηφία (75 80%) των ασθενών με οξεία ηπατίτιδα C δεν έχουν κανένα, αλλά δυστυχώς οι περισσότεροι ασθενείς (65- 85%) δεν κατορθώνουν να αποβάλουν τον ιό και αναπτύσσουν στη συνέχεια χρόνια ηπατίτιδα C. Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C δεν έχουν συνήθως κανένα σύμπτωμα ή σπάνια παραπονιούνται για ήπια κόπωση.

Όμως παρά την απουσία συμπτωμάτων, το 15-20% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C αναπτύσσουν κίρρωση σε 20 χρόνια.²⁴ Ταυτόχρονη μόλυνση από ηπατίτιδα C και HIV είναι συχνή σε χρήστες ενδοφλεβίων ουσιών.²⁰

Πορεία Νόσου

Η μελέτη της φυσικής ιστορίας της ηπατίτιδας C είναι δυσχερής από τη μικρή διάρκεια παρακολούθησης, από την αναδρομική σχεδίαση και τις μεροληψίες της δημοσίευσης. Περίπου το 85% των μολυσμένων ασθενών εμφανίζουν χρόνια ηπατίτιδα. Από τους ασθενείς αυτούς το 20% θα αναπτύξει κίρρωση. Το 6% θα εμφανίσει μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, το 4% θα αναπτύξει Η.Κ.Κ. και ο 3,6% θα απεβιώσει λόγω των συνεπειών της λοίμωξης. Λοίμωξη από τον ιό μετά τα 50, η κατανάλωση αλκοόλ και το ανδρικό φύλο αυξάνουν τον κίνδυνο της εξελικτικής πορείας. Οι περισσότεροι ασθενείς πεθαίνουν από άλλα αίτια πέραν της ηπατικής νόσου.

Μερικές ομάδες ασθενών παρουσιάζουν διαφορετική πορεία. Σε μια ομάδα νεαρών γυναικών από την Ιρλανδία που μολύνθηκαν από αντί-D ανοσοσφαιρίνη, κίρρωση εμφανίστηκε μόνο στο 2% των ασθενών μετά από 17 χρόνια. Περίπου το 50% των παιδιών που μολύνθηκαν μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση κατάφεραν να εξαλείψουν το ιό μετά από 20 χρόνια. Οι ασθενείς με φυσιολογικές τρανσαμινάσες έχουν βραδύτερο ρυθμό εξέλιξης σε κίρρωση. Μπορεί να παρατηρηθεί οποιαδήποτε επιπλοκή της ηπατικής νόσου τελικού σταδίου.¹⁹

Συμπτώματα

Το 80% των πασχόντων δεν εμφανίζει απολύτως κανένα σύμπτωμα. Με άλλα λόγια, η αρρώστια προχωράει χωρίς να το καταλάβουμε και καταστρέφει το συκώτι.²⁴ Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί ή έχουν μή ειδικά συμπτώματα όπως κόπωση ή αρθραλγίες.¹⁹ Σπάνια εμφανίζονται υπνηλία, πόνος στο πάνω δεξί μέρος της κοιλιάς, ναυτία. Η διάγνωση της νόσου γίνεται συνήθως όταν εμφανιστεί δυσλειτουργία του συκωτιού που έχει πάθει σοβαρή βλάβη και είναι συνήθως πολύ

αργά. Υπολογίζεται ότι το 5% των προσβεβλημένων από τη χρόνια μορφή θα αναπτύξουν κίρρωση του ήπατος.²⁰

Παθοφυσιολογία

Ο ιός εισέρχεται στον οργανισμό είτε μετά από εκούσια ένεση ή μετά από ακούσιο τραυματισμό ενός φυσιολογικού προστατευτικού φραγμού όπως δέρμα ή βλεννογονική μεμβράνη. Ο ιός προσλαμβάνεται από τα ηπατοκύτταρα και ο πολλαπλασιασμός αρχίζει. Παρατηρείται χημική και κυτταρική απάντηση στη λοίμωξη, η ανοσιακή απάντηση όμως είναι συνήθως ανεπαρκής. Η ανάπτυξη των μεταλλαγμένων quasispecies ή η επίδραση άλλων HCV πρωτεϊνών μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο στη διαφυγή του ιού από το ανοσοποιητικό σύστημα. Η αναποτελεσματική ανοσιακή απάντηση όχι μόνο δεν εξουδετερώνει τον ιό αλλά προκαλεί και καταστροφή του ηπατικού παρεγχύματος με τελική έκβαση την κίρρωση.¹⁹

Επιπλοκές

Η όψιμη δερματική πορφυρία, η μικτή κρυσφαιριναμία και η σπειραματονεφρίτιδα είναι καλά τεκμηριωμένες εξωηπατικές εκδηλώσεις.²³ Επίσης πάθηση του θυρεοειδούς και ενδεχομένως σακχαρώδη διαβήτη, ομαλό λειχήνα και το λέμφωμα των κυττάρων Β μπορεί να εμφανιστούν.¹⁶ Επίσης κίρρωση με ηπατική ανεπάρκεια, ασκίτη και εγκεφαλοπάθεια.¹⁹

Αντιμετώπιση - Πρόληψη

Για την ηπατίτιδα C δεν υπάρχει εμβόλιο και η θεραπεία της είναι πολύ δύσκολη έως αδύνατη. Αρκετές φορές ο ασθενής πρέπει να παίρνει φάρμακα για όλη του τη ζωή.

Μέτρα Πρόληψης

α) να χρησιμοποιείτε προφυλακτικό για να μην κολλήσετε

β) να κάνετε εξετάσεις κάθε χρόνο για να δείτε εάν έχετε μολυνθεί ώστε να αντιμετωπίσετε τη νόσο όσο το δυνατόν νωρίτερα και να ελαττώσετε την πιθανότητα επιπλοκών.²⁰

γ) Καταπολέμηση της χρήσης των ναρκωτικών ουσιών.

δ) Η χλωρίνη αποτελεί το καλύτερο μέσω καθαρισμού-απολύμανσης αντικειμένων κοινής χρήσης που έρχονται σε επαφή με ασθενείς που νοσούν.

ε) Χρήση απροφύλακτου κατά την σεξουαλική επαφή.

στ) Αποφυγή χρησιμοποίησης προσωπικών αντικειμένων (οδοντόβουρτσα, ξυραφάκια, ψαλίδια κ.τ.λ) ασθενών με ηπατίτιδα C.

ζ) Έλεγχος αίματος στις αιμοδοσίες.¹³

Δεν υπάρχει κανένας κίνδυνος μετάδοσης ηπατίτιδας C με την περιστασιακή επαφή ή με το αγκάλιασμα, το φιλί, το φαγητό ή από τα κουζινικά σκεύη. Είναι σημαντικό να αποφεύγετε τα αντικείμενα που μπορεί να έχουν σχέση με μολυσμένο αίμα, όπως τα ξυραφάκια, τις οδοντόβουρτσες, και οι νυχοκόπτες. Ο κίνδυνος σεξουαλικής μετάδοσης είναι πολύ χαμηλός, αλλά όχι μηδαμινός. Δεν συστήνεται η αλλαγή της σεξουαλικής ζωής όταν ο ένας σύντροφος πάσχει από ηπατίτιδα C. Ο κίνδυνος κάθετης μετάδοσης της ηπατίτιδας C είναι πολύ χαμηλός. Οι γυναίκες με ηπατίτιδα C ενθαρρύνονται να έχουν κανονική κύηση και τοκετό, και δεν υπάρχει καμιά συγκεκριμένη οδηγία, όσον αφορά στην περίπτωση θηλασμού ή στις συνθήκες γέννησης.¹⁶

Διαγνωστικές Μέθοδοι

Η ηπατίτιδα C συνήθως διαγιγνώσκεται όταν πλέον είναι χρόνια πάθηση. Αν η ηπατίτιδα C διαγνωστεί στην οξεία της φάση και χορηγηθεί θεραπεία, ελαττώνεται πάρα πολύ η πιθανότητα να μεταπέσει στη χρόνια μορφή.²⁰

Το αντίσωμα anti-HCV είναι η καλύτερη διαγνωστική εξέταση για οποιονδήποτε υποψιάζεται μόλυνση από υον ιό της ηπατίτιδας C.¹⁶ Το anti-HCV ανιχνεύεται με *Elisa* (προς το παρόν η μόνη ευρέως διαδεδομένη ορολογική δοκιμασία στο εμπόριο) στον ορό καθυστερημένα κατά την πορεία της οξείας HCV λοίμωξης, κατά μέσο όρο 15 εβδομάδες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Στην αποδρομή της οξείας φάσης το anti-HCV σταδιακά εξαφανίζεται τα αμέσως επόμενα χρόνια.. Στην οξεία HCV λοίμωξη το anti-HCV εμφανίζεται καθυστερημένα, ώστε να

απαιτούνται επανειλημμένα δείγματα κατά την πξεία φαση και την ανάρρωση για ανίχνευση anti-HCV.¹⁷

Συμπληρωματικές μέθοδοι, όπως η μέθοδος *ανοσοαποτύπωσης*, είναι χρήσιμες μόνο για τους ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου προκειμένου να βοηθήσουν στη διερεύνηση ενός πιθανώς λανθασμένου θετικού αποτελέσματος στην εξέταση αντισωμάτων αντι-HCV. Το RNA του HCV στον ορό μπορεί να ανιχνευθεί με τη χρησιμοποίηση της μεθόδου αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR). Είναι η πιο ευαίσθητη και ακριβής μέθοδος για τη διάγνωση της ηπατίτιδας C και υποδεικνύει την ενεργό μόλυνση.¹⁶

Η μέθοδος *PCR* χρησιμοποιείται επίσης για τον έλεγχο των αντιδράσεων στη θεραπεία. Η PCR τεχνική, που μπορεί να ανιχνεύσει ελάχιστα μόρια πυρηνικού οξέος, μπορεί να τροποποιηθεί ώστε να ανιχνεύει HCVRNA στον ορό ή στο ήπαρ. Προκαταρκτικές μελέτες δείχνουν ότι οι περισσότεροι ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα C έχουν HCVRNA στον ορό στην περίοδο επώασης και στη συμπτωματική φάση της νόσου και ότι 40-70% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C έχουν ικούς γόνους στον ορό. Βελτίωση στο σχεδιασμό της PCR μπορούν να βελτιώσουν την ευαισθησία και αξιοπιστία της μεθόδου για ανίχνευση HCVRNA. Η απευθείας PCR για HCVRNA στον ορό ίσως να αποδειχθεί η καλύτερη μέθοδος επιβεβαίωσης HCV λοίμωξης και ο ποσοτικός προσδιορισμός ικών γόνων στον ορό και στο ήπαρ με PCR μπορεί να αποτελέσει σημαντική μέθοδο εκτίμησης της αντικής θεραπείας. Η διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας C μπορεί να τεθεί σε ασθενή με κλινικές εκδηλώσεις οξείας ηπατίτιδας και antiHCV στον ορό στην οξεία φάση ή στην ανάρρωση. Η διάγνωση πρέπει να τεθεί προσεκτικά και αφού αποκλεισθούν άλλες μορφές ηπατικής νόσου με κλινικά, βιοχημικά και ορολογικά κριτήρια.

Επιβεβαιωτικές συμπληρωματικές δοκιμασίες (*RIBA για antiHCV και PCR για HCVRNA*) θα πρέπει να γίνουν σε ασθενείς με θετική Elisa, αλλά και σε ασθενείς με αρνητική Elisa, όταν το ιστορικό (έκθεση σε αίμα ή παράγοντες αίματος) και ο προσεκτικός αποκλεισμός άλλων αιτίων είναι συνηγορητικά μη A - μη B ηπατίτιδας. Άλλες δοκιμασίες για τη HCV λοίμωξη περιλαμβάνουν immunoblot τεχνική για το antiHCV (RIBA), ανοσοφθορισμό για το HCV αντιγόνο στο ήπαρ και PCR για το HCVRNA στον ορό και το ήπαρ.¹⁷

Επειδή με την Elisa υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός ψευδώς θετικών για anti-HCV αποτελεσμάτων ιδίως σε αλκοολική και αυτοάνοση ηπατίτιδα, αλλά και σε υγιείς αιμοδότες Αναπτύχθηκε πρόσφατα η ανασυνδυασμένη immunoblot δοκιμασία

ανίχνευσης (RIBA) του antiHCV ως συμπληρωματική δοκιμασία. Το θετικό με RIBA αποτέλεσμα επιβεβαιώνει ένα θετικό αποτέλεσμα με Elisa, αλλά το αρνητικό ή ενδιάμεσο αποτέλεσμα δεν αποτελεί ασφαλή απόδειξη ψευδώς θετικής Elisa.

HCV αντιγόνο ανιχνεύτηκε με ανοσοφθορισμό στα προσβεβλημένα ηπατοκύτταρα ασθενών με οξεία και χρόνια ηπατίτιδα C. Φαίνεται ότι το HCV αντιγόνο μπορεί να ανιχνευθεί στον ηπατικό ιστό αρκετά πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων και την εμφάνιση του antiHCV στον ορό. Αν και οι δοκιμασίες ανοσοφθορισμού για το HCV αντιγόνο ακόμα και σε πειραματικό στάδιο, χωρίς να έχει πλήρως εκτιμηθεί η ευαισθησία και ειδικότητά τους, φαίνεται ότι η ανίχνευση του αντιγόνου HCV στο ήπαρ θα βοηθήσει σημαντικά στην επιβεβαίωση των antiHCV αποτελεσμάτων και στη διάγνωση της ενεργού HCV λοίμωξης.¹⁷

Επιδημιολογία

Η ηπατίτιδα C, αποτελεί ένα από τα συχνότερα αίτια ηπατικής νόσου παγκοσμίως, με τουλάχιστον 180.000.000 ανθρώπους να έχουν μολυνθεί από τον ιό σε παγκόσμιο επίπεδο, όπως υπολογίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Η συχνότητα με την οποία η νόσος εμφανίζεται σε διάφορα μέρη του πλανήτη είναι διαφορετική, με την Αίγυπτο να έχει το μεγαλύτερο αριθμό κρουσμάτων παγκοσμίως, αναλογικά προς τον πληθυσμό της (20%).³⁰ Στις βιομηχανοποιημένες χώρες, η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) αποτελεί την αιτία του 20% των περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας. Καθόσον ο επιπολασμός της χρόνιας ηπατίτιδας C είναι σημαντικός (0.5-4%) στο γενικό πληθυσμό ηλικίας 30 έως 45 ετών σε πολλές διαφορετικές χώρες, η νοσηρότητα και η θνησιμότητα από τη λοίμωξη αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά τις δύο επόμενες δεκαετίες, παρά το γεγονός της μείωσης της επίπτωσης νέων περιπτώσεων λοίμωξης. Στην Ελλάδα, στο γενικό πληθυσμό ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης υπολογίζεται σε 1.9% (δηλαδή περίπου 200.000 άτομα έχουν μολυνθεί από τον ιό) με γεωγραφική διακύμανση από 0.6% έως και 7.5%. Από τους μολυνθέντες 75-85% θα παραμείνουν χρόνιοι φορείς της νόσου, 10%-20%

Κατά τη χρονική περίοδο 1998-2011 δηλώθηκαν στο ΚΕΕΛΠΝΟ συνολικά 958 κρούσματα οξείας ηπατίτιδας C, με τα κρούσματα να κυμαίνονται μεταξύ ανά έτος

10 με 162 για την ηπατίτιδα C, με μέση επίπτωση 1,28, και 0,62 κρούσματα ανά 100.000 πληθυσμού αντίστοιχα.¹⁵

Κατανομή κατά ηλικία

Όσον αφορά την κατανομή κατά ηλικία, παρατηρείται μείωση της επίπτωσης διαχρονικά, ιδιαίτερα στην ηλικιακή ομάδα 0-4 με μέση δηλούμενη επίπτωση της οξείας ηπατίτιδας B 1,76 ανά 100.000 πληθυσμού για το έτος 1998, μειούμενη σταδιακά, το έτος 2011 μηδενίζεται. Στην ηλικία 5-14 από 1,23 το 1998, το 2011 μηδενίζεται και για την ηλικία 15-24 από 2,24 μειώνεται σημαντικά σε 0,06 το έτος 2011. Πιθανώς αυτό να σχετίζεται με την ένταξη του εμβολίου έναντι της ηπατίτιδας B στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού το 1998.¹⁵

Χρόνια φάση

Εξετάσεις

Επειδή η χρόνια ηπατίτιδα C είναι συνήθως ασυμπτωματική, η διάγνωση εξαρτάται από τον καθορισμό των πιθανών παραγόντων κινδύνου για μόλυνση κατά τη διάρκεια ενός λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού. Η εξέταση για ηπατίτιδα C συστήνεται σε όλους τους ασθενείς με τα εξής: παθολογική ALT, ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών (ακόμη και μόνο σε μια περίπτωση), μεταγγίσεις αίματος πριν από το 1992 (πριν την εισαγωγή δοκιμασιών ελέγχου του αίματος, διεθνώς), αιμορροφιλία, λήπτες μοσχευμάτων οργάνων πριν το 1992 και ασθενείς υποκείμενοι σε αιμοκάθαρση. Επιπλέον, οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγείας με καταγεγραμμένη έκθεση σε μολυσμένο αίμα HCV και παιδιά γεννημένα από μητέρες που έπασχαν από HCV πρέπει να εξετάζονται για ηπατίτιδα C.³¹

Συμπτώματα – Κλινικά σημεία

Οι περισσότεροι ασθενείς με χρόνια HCV είναι ασυμπτωματικοί. Όταν υπάρχουν συμπτώματα, είναι κατά κανόνα ήπια. Το πιο σύνηθες είναι η κακουχία και

η καταβολή. Τα φυσικά σημεία γενικά ποικίλλουν, από κανένα μέχρι εκείνων της ηπατικής ανεπάρκειας και της πυλαίας υπέρτασης. Αρθρίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα, αγγειίτιδα, νευρολογικά σύνδρομα και απλαστική αναιμία έχουν επίσης περιγραφεί. Τέλος, δεν αποκλείεται ο ασθενής να εμφανιστεί με εικόνα ΗΚΚ.¹⁷

Διάγνωση

Στην περίπτωση όμως της χρόνιας HCV η διάγνωση πρέπει να τεθεί με μεγάλη προσοχή και μόνο αφού έχουν αποκλεισθεί οι άλλες μορφές χρόνιας ηπατικής νόσου με κλινικά, βιοχημικά, ορολογικά και ανοσολογικά κριτήρια. Επιβεβαιωτικές συμπληρωματικές δοκιμασίες (RIBA για anti-HCV και PCR HCV-RNA) θα πρέπει να γίνουν στους ασθενείς με θετική EIA αλλά και σε ασθενείς με αρνητική EIA, όταν το ιστορικό και ο προσεκτικός αποκλεισμός άλλων αιτίων είναι συνηγορητικά NANB ηπατίτιδας. Ακόμα πρέπει να τονισθεί ότι δεν υπάρχει προς το παρόν δοκιμασία που να βοηθά στη διάκριση οξείας-χρόνιας HCV λοίμωξης.¹⁷

Η χρόνια HCV λοίμωξη μπορεί να χαρακτηριστεί ως «σιωπηλή νόσος». Αυτό κυρίως εξηγείται αφενός διότι λίγες είναι οι περιπτώσεις που δίνουν ιστορικό λοίμωξης, αφετέρου διότι έχει βραδεία προοδευτική πορεία. Είναι ενδιαφέροντα τα αποτελέσματα μιας μελέτης σύμφωνα με την οποία 7-15% και το 45-72% ασυμπτωματικών δωρητών αίματος με anti-HCV είχαν αντίστοιχα ενεργό κίρρωση και χρόνια ενεργό ηπατίτιδα.

Όταν ένα άτομο έλθει σε επαφή με το HCV μετά από περίοδο επώασης 6-12 εβδομάδων περίπου, θα αναπτύξει οξεία HCV λοίμωξη. Αυτή είναι συνήθως ήπια, ενώ η άνοδος των τρανσαμινασών είναι μικρότερη από αυτή που παρατηρείται στην οξεία ηπατίτιδα από τον ιό A ή B. Το 25% των περιπτώσεων με οξεία HCV λοίμωξη θα παρουσιάσει ίκτερο, το πλέον σύνηθες όμως αποτελούν οι υποκλινικές μορφές. Χαρακτηριστικό της οξείας αλλά και της χρόνιας HCV λοίμωξης είναι οι διακυμάνσεις των τρανσαμινασών. Αυτός είναι και ο λόγος που για να τεθεί η υποψία της διάγνωσης της χρόνιας ηπατίτιδας C θα πρέπει η αύξηση των τρανσαμινασών να χρονολογείται τουλάχιστο από δωδεκαμήνου. Το 25-50% των ατόμων που μολύνθηκαν από τον HCV θα αυτοϊαθούν ενώ το 50-75% θα συνεχίσει να παρουσιάζει αυξημένες τιμές τρανσαμινασών μετά από 12 μήνες και ιστολογική εικόνα χρόνιας ηπατίτιδας. Η πορεία των ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη

ποικίλλει. Οι περισσότεροι φαίνεται να παρουσιάζουν μια σιωπηρή, αργή στην εξέλιξη πορεία με μικρή αύξηση της θνητότητας μέσα από εικοσαετία. Το 20% των ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη θα αναπτύξει κίρρωση του ήπατος μέσα σε δέκα χρόνια. Ένας μικρός αριθμός ασθενών θα αναπτύξει ΗΚΚ μετά από 25-29 χρόνια περίπου. Ο HCV φαίνεται να σχετίζεται αιτιολογικώς με την ανάπτυξη ΗΚΚ. Έχει δειχθεί ότι το 70% περίπου των ανδρών με ΗΚΚ με αρνητικούς τους δείκτες HBV λοίμωξης, είναι anti-HCV(+). Ο HCV αδυνατεί να ενσωματωθεί στο DNA του ηπατοκυττάρου, επομένως η καρκινογένεση πρέπει να προκαλείται από τη συνεχή μιτωτική δραστηριότητα που χαρακτηρίζει την κίρρωση του ήπατος.¹⁷

Απεικονιστικές τεχνικές

Είναι μη επεμβατικές τεχνικές (π.χ. x-ray, elastography κ.λπ.) που έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της ίνωσης στο ήπαρ. Η αξία των τεχνικών αυτών δεν έχει ακόμα αποδειχθεί. Φαίνεται ότι εκτιμούνται θετικά, ιδίως για την ίνωση.³¹

Αντιμετώπιση

Οι περισσότεροι ασθενείς εντοπίζονται με εγκατεστημένη χρόνια πάθηση. Οι επιρρεπείς ασθενείς πρέπει να εμβολιασθούν έναντι της ηπατίτιδας Α και Β. Αυτή η θεραπεία υποδεικνύεται για τους ασθενείς με ενδείξεις σημαντικής λοιμώδους δραστηριότητας ή ίνωσης στο δείγμα βιοψίας του ήπατος. Η πεγκιντερφερόνη (παράγωγο της ιντερφερόνης α μετά από σύζευξή της με πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG), η οποία παρατείνει την παραμονή της ιντερφερόνης Α στο αίμα), που εισάγεται υποδορίως μία φορά την εβδομάδα, μαζί με ριμπαβιρίνη από του στόματος, λαμβανομένη δύο φορές ημερησίως, για διάστημα 1 έτους οδηγεί στην καταστολή των ιολογικών αντιδράσεων στο 56% των ασθενών. Η διατηρημένη ιολογική αντίδραση ορίζεται ως αρνητική για το HCV RNA του ορού 6 μήνες μετά από την περάτωση της θεραπείας. Αυτό είναι συνώνυμο με τη «θεραπεία».¹⁶ Η διάρκεια της θεραπείας ποικίλλει ανάλογα με το γονότυπο του ιού. Οι ασθενείς με γονότυπο 1 και 4 που είναι περισσότερο ανθεκτικοί στη θεραπεία, πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για 48 βδομάδες εκτός αν επιτύχουν RVR, οπότε μπορούν να λάβουν βραχύτερο

θεραπευτικό σχήμα (24 βδομάδες). Οι ασθενείς με γονότυπο 2 και 3 πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για 24 βδομάδες αν και όσοι επιτυγχάνουν RVR και ιδιαίτερα αυτοί που επιπλέον έχουν χαμηλά επίπεδα HCV RNA προ θεραπείας (≤ 800.000 IU/L), δύνανται να λάβουν βραχύτερο θεραπευτικό σχήμα (12-16 βδομάδες).³² Οι *παρενέργειες* περιλαμβάνουν την ουδετεροπενία, την θρομβοπενία, την αιμολυτική αναιμία, την κατάθλιψη και τη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Η θεραπεία απευθύνεται σε άτομα με σημαντική κατάθλιψη, καρδιακές παθήσεις, ή παθήσεις του ήπατος.¹⁶

Στη χρόνια ηπατίτιδα C η χορήγηση 3 MU α -IFN τρεις φορές εβδομαδιαίως, υποδορίως, για 6 μήνες, συμβάλλει στη βιοχημική ύφεση της νόσου στους μισούς περίπου ασθενείς στο τέλος της θεραπείας. Το σημαντικό όμως πρόβλημα είναι το υψηλό ποσοστό υποτροπής (>50%) μετά τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου. Η δωδεκάμηνος χορήγηση του φαρμάκου ίσως να μειώνει τον αριθμό των ασθενών που θα υποτροπιάσουν. Ο υψηλός τίτλος HCV-RNA στον ορό πριν από τη θεραπεία, ο γονότυπος 1b και η ιστολογική μαρτυρία ενεργού φλεγμονής αποτελούν παράγοντες επιτυχούς ανταπόκρισης στη θεραπεία. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με χρόνια HCV ηπατοπάθεια που θα υποβληθούν σε μεταμόσχευση ήπατος θα παρουσιάζουν HCV-RNA(+) στον ορό μετά την επέμβαση και μάλιστα σε υψηλότερους κατά κανόνα τίτλους, ενώ οι μισοί θα παρουσιάσουν ιστολογική μαρτυρία χρόνιας φλεγμονής. Η HCV αναμόλυνση του μοςχεύματος αποτελεί σιωπηρή κατάσταση με βραδεία κατά κανόνα εξέλιξη. Ωστόσο δεδομένα μακρόχρονης παρακολούθησης δεν έχουν προς το παρόν καθοριστεί. Επακριβώς, η διετής επιβίωση υπολογίζεται σε 80-90%. Τα υψηλά επίπεδα του HCV-RNA στον ορό μετά τη μεταμόσχευση και συγκεκριμένος γονότυπος του ιού (1b) φαίνεται να συνοδεύονται με βαρύτερες στο μόσχευμα βλάβες.¹⁷

Πιο αναλυτικά

Τα ποσοστά επιτυχίας της καθιερωμένης θεραπείας κυμαίνονται από 40-50% για το γονότυπο 1 έως 80% για τους γονότυπους 2 και 3, ενώ είναι ακόμα χαμηλότερα μεταξύ των μαύρων ασθενών. Επίσης η τρέχουσα θεραπεία αντενδείκνυται σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο και ρήξη της αντιρρόπησης λόγω του υψηλού κινδύνου σοβαρών παρενεργειών. Το ποσοστό ανταπόκρισης, ο συνεχώς αυξανόμενος αριθμός ασθενών που δεν έχει ανταποκριθεί σε προηγούμενο σχήμα θεραπείας, σε συνδυασμό με τις ανεπιθύμητες ενέργειες και

το υψηλό κόστος της θεραπείας οδηγούν στην αναζήτηση νέων θεραπευτικών παραγόντων. Η έρευνα στο πεδίο αυτό εστιάζει στην εξέλιξη ειδικά στοχευμένης αντικικής θεραπείας (specifically targeted antiviral therapy for HCV: STAT-C), δηλαδή σε παράγοντες που παρεμβαίνουν άμεσα σε διάφορα στάδια αναπαραγωγής του ιού. Στον πίνακα που ακολουθεί παρατίθενται μερικοί από τους παράγοντες αυτούς καθώς και το στάδιο μελέτης στο οποίο βρίσκονται στην παρούσα φάση. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο κατάλογος αυτός αλλάζει σχεδόν καθημερινά με νέα φάρμακα να προστίθενται αλλά και μερικά να βγαίνουν γιατί εμφανίζουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.³²

Πίνακας 3.Θεραπευτικοί παράγοντες³²

Ειδικά στοχευμένοι αντικοί θεραπευτικοί παράγοντες (STAT-C)	
Φαρμακευτική ουσία	Φάση μελέτης
Αναστολείς NS/4A πρωτεάσης	
Telaprevir (VX-950)	3
Boceprevir (SCH503034)	3
TMC435350	2
R7227	2
MK-7009	2
B1201335	2
Αναστολείς NS5B πολυμεράσης (νουκλεοσιδικά ανάλογα)	
R7128	2
PSI-7851	1
IDX375	1
Αναστολείς NS5B πολυμεράσης (μη νουκλεοσιδικά ανάλογα)	
Filibuvir (PF-00868554)	2
GS-9190	2
VHC759/VHC916/VHC222	1
Έμμεσοι αναστολείς (άγνωστος μηχανισμός δράσης)	
Nitazoxamide	2
Debio 025 (αναστολέας κυκλοφιλίνης)	2
SCY-635 (αναστολέας κυκλοφιλίνης)	1
SD101 (αναστολέας TLR9)	1

Προς το παρόν, από τα φάρμακα αυτά το μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι αναστολείς πρωτεάσης που βρίσκονται και στα πιο προχωρημένα στάδια κλινικών μελετών. Ο μηχανισμός δράσης τους βασίζεται στην αναστολή των ενζύμων (πρωτεασών) που είναι απαραίτητα για τη διάσπαση της πολυπρωτεΐνης του ιού – του προϊόντος της μεταγραφής του RNA του ιού – στις επιμέρους δοκιμές ικές πρωτεΐνες, αναστέλλοντας έτσι την ιική αναπαραγωγή. Κυριότεροι αντιπρόσωποι αυτών των φαρμάκων είναι οι αναστολείς της πρωτεάσης της σερίνης NS3/4 telaprevir και boceprevir.

Το *telaprevir* είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της NS3/4A πρωτεάσης της σερίνης με καλή βιοδιαθεσιμότητα κατά την από στόματος χορήγηση. Τρεις μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες φάσης 2b έχουν δημοσιευθεί για το *telaprevir*:

- Η μελέτη PROVE 1 διενεργήθηκε σε 37 κέντρα των Η.Π.Α. και περιλάμβανε 250 πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη από το γονότυπο 1 του ιού. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 4 ομάδες, η μία εκ των οποίων έλαβε την καθιερωμένη θεραπεία και οι υπόλοιπες συνδυασμούς pegIFN, ριμπαβιρίνης και *telaprevir* διαφορετικής διάρκειας. Οι ομάδες που έλαβαν *telaprevir* είχαν με στατιστικά σημαντική διαφορά υψηλότερα ποσοστά SVR (61-67% vs 41%) και μικρότερα ποσοστά υποτροπής (2-6% vs 23%) σε σχέση με την ομάδα ασθενών που έλαβε την καθιερωμένη θεραπεία. Ωστόσο παρατηρήθηκε ιολογική διαφυγή στο 7% των ασθενών που έλαβε *telaprevir*. Στους ασθενείς αυτούς βρέθηκαν επικρατούντα στελέχη του ιού με μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στο *telaprevir*. Επίσης υψηλότερα ποσοστά διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρήθηκαν μεταξύ των ασθενών που έλαβαν *telaprevir* (21% vs 11%) με συχνότερες παρενέργειες το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα με ή χωρίς κνησμό και σπανιότερες τις γαστρεντερικές διαταραχές και την αναιμία.³²
- Η μελέτη PROVE 2 διενεργήθηκε σε 28 κέντρα στην Ευρώπη και περιλάμβανε 323 πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 1. Η μελέτη είχε σχεδιασμό παρεμφερή με την PROVE 1 με τη διαφορά ότι μία ομάδα ασθενών δεν έλαβε καθόλου ribavirin. Οι ασθενείς που έλαβαν τριπλό θεραπευτικό σχήμα (pegIFN, ριμπαβιρίνη και *telaprevir*) με συνολική διάρκεια 24 βδομάδες είχαν υψηλότερα ποσοστά SVR συγκριτικά με την ομάδα της καθιερωμένης θεραπείας (69% vs 46% P=0.004), όχι όμως και οι ομάδες που έλαβαν βραχύτερα θεραπευτικά σχήματα καθώς και η ομάδα που δεν έλαβε ριμπαβιρίνη. Και στη μελέτη αυτή

παρατηρήθηκε ανάπτυξη ανοχής στο telaprevir και ιδίως στην ομάδα που δεν έλαβε ριμπαβιρίνη και για το λόγο αυτό θεωρήθηκε απαραίτητη η συγχορήγηση ριμπαβιρίνης για τη μείωση της πιθανότητας ιολογικής διαφυγής. Τέλος, και στη μελέτη αυτή σημειώθηκε υψηλότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών και διακοπής της θεραπείας εξαιτίας αυτών στους ασθενείς που έλαβαν telaprevir με συχνότερη το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, ενίοτε σοβαρού βαθμού.

- Μια μεγάλη πολυκεντρική τυχαιοποιημένη φάσης 2b μελέτη διενεργήθηκε σε 53 κέντρα και συμπεριέλαβε 453 επαναθεραπευόμενους ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη από το γονότυπο 1 του ιού. Η μελέτη είχε παρόμοιο σχεδιασμό με τη μελέτη PROVE 2. Όλες οι ομάδες που έλαβαν telaprevir είχαν υψηλότερα ποσοστά SVR (51-53% vs 14%) αλλά και υψηλότερα ποσοστά ιολογικής διαφυγής (13%) ιδίως μεταξύ των ασθενών που δεν έλαβαν ribavirin (32%), είχαν γονότυπο 1a και δεν είχαν ανταποκριθεί καθόλου στην πρώτη θεραπεία. Τα ευρήματα σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σύμφωνα με τις δύο προηγούμενες μελέτες.

Όλες οι ανωτέρω μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα πως η προσθήκη telaprevir στο θεραπευτικό σχήμα ασθενών με γονότυπο 1, πρωτοθεραπευόμενων και επαναθεραπευόμενων, αυξάνει σημαντικά τα ποσοστά επίτευξης SVR και μάλιστα σε βραχύτερο χρόνο. Η κλινική σημασία της ικής ανοχής στο telaprevir απαιτεί περισσότερη μελέτη, ενώ το υψηλότερο ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών αποτελεί μειονέκτημα της νέας θεραπείας.³²

Το bocoprevir είναι αναστολέας της NS3 πρωτεάσης, με καλή βιοδιαθεσιμότητα κατά την από του στόματος χορήγηση. Πρόσφατα δημοσιεύθηκε η μεγαλύτερη μέχρι σήμερα πολυκεντρική φάσης 2b μελέτη SPRINT-1 για το bocoprevir που συμπεριέλαβε 520 πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη από το γονότυπο 1 του ιού. Η μελέτη είχε περίπλοκο σχεδιασμό σε 2 σκέλη. Στο πρώτο σκέλος οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 5 ομάδες, μια εκ των οποίων έλαβε την καθιερωμένη θεραπεία, ενώ οι υπόλοιπες 4 ομάδες έλαβαν τριπλό σχήμα (pegIFN, ριμπαβιρίνη και bocoprevir), διαφορετικής διάρκειας, με ή χωρίς μια εισαγωγική φάση διάρκειας 4 βδομάδων μόνο με pegIFN και ριμπαβιρίνη. Στο δεύτερο σκέλος της μελέτης δημιουργήθηκαν δύο ομάδες: Μία που έλαβε το τριπλό σχήμα για 48 βδομάδες και μία που έλαβε το ίδιο σχήμα, αλλά με χαμηλή δόση ριμπαβιρίνης. Τα συμπεράσματα της μελέτης ήταν ότι όλες οι ομάδες που έλαβαν bocoprevir εκτός από την ομάδα που έλαβε χαμηλή δόση ριμπαβιρίνης, πέτυχαν υψηλότερα ποσοστά SVR

(από 54% στα σχήματα διάρκειας 28 βδομάδων ως 75% στα σχήματα διάρκειας 48 βδομάδων vs 39% στο καθιερωμένο σχήμα) ακόμα και μεταξύ μαύρων και κίρρωτικών ασθενών. Ωστόσο, παρατηρήθηκε αντοχή στο bocoprenivir που συνδέθηκε με τις ίδιες μεταλλάξεις του ιού που σχετίζονται με την αντοχή σε άλλους αναστολείς πρωτεασών, όπως το telaprevir κι έτσι τίθεται το θέμα της διασταυρούμενης αντοχής, όπως έχουν ήδη καταδείξει και άλλες μελέτες. Τα θεραπευτικά σχήματα με την εισαγωγική φάση της διπλής θεραπείας φάνηκε πως επιτρέπουν τη διαλογή των ασθενών που χρειάζονται μακρά διάρκεια συνολικής θεραπείας, ανάλογα με το RVR στο τέλος της εισαγωγικής φάσης. Επιπλέον τα σχήματα αυτά πιθανώς να επιτυγχάνουν μικρότερα ποσοστά υποτροπών και ιολογικής διαφυγής. Τέλος, και στη μελέτη αυτή, οι ομάδες που έλαβαν bocoprenivir είχαν υψηλότερα ποσοστά διακοπής της θεραπείας (μέχρι και 39% vs 15%) λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών με κυριότερες την αναιμία και τη δυσγευσία, αν και τα ποσοστά αυτά εν μέρει αποδόθηκαν και στην έλλειψη κλινικής εμπειρίας ως προς τη χρήση του φαρμάκου και τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών του.

Φαίνεται λοιπόν πως η προσθήκη αναστολέων πρωτεάσης στην καθιερωμένη θεραπεία υπόσχεται καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα. Παρά την αισιοδοξία που περιβάλλει την εφαρμογή των θεραπευτικών αυτών παραγόντων, θα ήταν συνετό να διατηρούνται επιφυλάξεις ως προς τις μελλοντικές κλινικές επιπτώσεις της ανάπτυξης αντοχής σε αυτούς και των ανεπιθύμητων ενεργειών τους.³²

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της συνδυασμένης θεραπείας είναι συχνές και ενίοτε σοβαρές, οδηγώντας σε διακοπή της θεραπείας στο 10-14% των ασθενών. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της ιντερφερόνης είναι η γριππώδης συνδρομή, οι ψυχιατρικές διαταραχές, η καταστολή του μυελού και η ανάπτυξη ή έξαρση αυτοάνοσων νοσημάτων. Η κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της ριμπαβιρίνης είναι η αιμόλυση ενώ η τερατογόνος της δράση επιβάλλει τη χρήση επαρκών αντισυλληπτικών μέτρων στα άτομα αναπαραγωγικής ηλικίας κατά τη διάρκεια ως και 6 μήνες μετά το πέρας της θεραπείας.³²

Προγνωστικοί Παράγοντες Ανταπόκρισης Στη Θεραπεία

Υπάρχουν παράγοντες σχετιζόμενοι είτε με τον ιό, είτε με τον ξενιστή που έχουν προγνωστική αξία για την πιθανότητα επίτευξης SVR με την καθιερωμένη θεραπεία. Ευνοϊκοί προγνωστικοί παράγοντες είναι οι γονότυποι 2 και 3 του ιού, το χαμηλό ιικό φορτίο προ θεραπείας (<600.000 IU/L), το θήλυ φύλο, η λευκή φυλή. Δυσμενείς παράγοντες είναι οι γονότυποι 1 και 4, η μαύρη φυλή, ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος, η αντοχή στην ινσουλίνη, η ηπατική στεάτωση και η προχωρημένη ίνωση/κίρρωση. Σε πολύ πρόσφατες δημοσιεύσεις φάνηκε ότι γενετικοί παράγοντες του ξενιστή επηρεάζουν την ανταπόκριση στη θεραπεία. Πιο συγκεκριμένα βρέθηκε ότι ορισμένες μεταλλάξεις στο γονίδιο IL-28 του χρωμοσώματος 19 φαίνεται πως έχουν προγνωστική σημασία. Το γονίδιο IL-28 κωδικοποιεί την ιντερφερόνη IFN λ-3 που έχει βρεθεί σε πειραματικά μοντέλα πως προκαλεί ισχυρή αναστολή του ιικού πολλαπλασιασμού τόσο του HBV όσο και του HCV ιού, ενώ έχει συνεργική δράση με την IFN-α. Επίσης έχει συσχετισθεί με την αυτόματη κάθαρση του ιού μετά από HCV λοίμωξη. Έχουν ταυτοποιηθεί 3 πολυμορφισμοί αυτού του γονιδίου στη θέση rs 12979860: οι γονότυποι CC, CT & TT. Ο γονότυπος CC βρέθηκε κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας σε καυκάσιους, λατίνους και μαύρους. Ο γονότυπος αυτός σχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 1 του ιού ανεξαρτήτως φυλής, αν και λιγότερο μεταξύ των μαύρων ασθενών (69% SVR στους καυκάσιους vs 48% στους μαύρους). Αυτό σημαίνει πως το γεγονός ότι ο CC γονότυπος είναι σπανιότερος μεταξύ των μαύρων ασθενών είναι ένα, αλλά όχι το μοναδικό, αίτιο μικρότερης ανταπόκρισης των ασθενών στη θεραπεία. Επίσης φαίνεται πως ο πολυμορφισμός αυτός παρουσιάζει ιδιαίτερη προγνωστική σημασία μεταξύ των ασθενών που δεν επιτυγχάνουν RVR και μπορεί να συμβάλει στην απόφαση του ποιοι από αυτούς τους ασθενείς έχουν ένδειξη να συνεχίσουν τη θεραπεία και για πόσο χρονικό διάστημα. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και σε μελέτη ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη από τους γονότυπους 2 και 3 του ιού (SVR σε CC: 82%, CT: 75%, TT: 58% P=0.0046).

Σε μια μελέτη που διενεργήθηκε στην Ιαπωνία σε ασθενείς με γονότυπο 1 του ιού που έλαβαν τριπλό θεραπευτικό σχήμα με pegIFN, ριμπαβιρίνη και telaprevir διαπιστώθηκαν υψηλότερα ποσοστά SVR μεταξύ των ασθενών με CC γονότυπο στη θέση rs 12979860 (SVR CC: 83.8%, CT: 34.5%, TT: 0%, P<0.001) όπως και στις

προηγούμενες μελέτες, ενώ βρέθηκε ακόμη ένας πολυμορφισμός του ίδιου γονιδίου, στη θέση rs 8099917 και συγκεκριμένα ο TT γονότυπος που επίσης σχετίστηκε με καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία (SVR TT: 83.8%, TG: 29.6%, GG: 0%, $P < 0.001$). Τέλος στην ίδια μελέτη βρέθηκε συγκεκριμένη μετάλλαξη, όχι στον ξενιστή αλλά στον ιό, που προκύπτει από αντικατάσταση αμινοξέων στη θέση 70 της core περιοχής και που σχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία στους ασθενείς με αυτό το στέλεχος του ιού (74.4% vs 41.4%).³²

Διαφορική Διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της χρόνιας ηπατίτιδας C περιλαμβάνει:

- Αυτοάνοση ηπατίτιδα
- Χρόνια ηπατίτιδα από HBV και HDV
- Αλκοολική ηπατίτιδα
- Μη αλκοολική λιπώδη εκφύλιση του ήπατος
- Σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Νόσο του Wilson
- Ηπατική νόσο από έλλειψη α1-αντιθρυψίνης
- Επαγόμενη από φάρμακα ηπατική βλάβη³¹

1.2.4. Ηπατίτιδα D

Ο ιός της ηπατίτιδας D, HDV, είναι ένας μικρός ελλειμματικός RNA – ιός που προκαλεί ηπατίτιδα μόνο σε φορείς του HBV. Ο HDV μπορεί να μολύνει κάποιον ήδη φορέα HBV (επιλοίμωξη) ή μπορεί να μεταδοθεί παράλληλα με τον HBV (συλλοίμωξη). Η πλειοψηφία των ασθενών με συλλοίμωξη B και D απαλλάσσεται συγχρόνως, “καθαρίζουν”, και από τους δύο ιούς και δεν προχωρεί σε χρόνια λοίμωξη, σε αντίθεση με τους ασθενείς με επιλοίμωξη D που αναπτύσσουν χρόνια D λοίμωξη.²¹

Ο ιός της ηπατίτιδας D, ή ιός Δέλτα, ανακαλύφθηκε από Ιταλούς ερευνητές το 1976. Είναι μοναδικός στο ζωικό βασίλειο, παρόμοιος με ιούς που απαντώνται μόνο στα φυτά. Η νόσος αφορά μόνο το συκώτι και όχι άλλα όργανα.³³

Μετάδοση

Κύρια οδός μετάδοσης είναι η παρεντερική. Σεξουαλική μετάδοση αναφέρεται, αλλά περιορίζεται κυρίως μεταξύ ομοφυλοφίλων ανδρών. Ο ιός δε μεταδίδεται περιγεννητικά, ενώ και η μετάδοση σε ειδικές ομάδες, όπως οι πολυμεταγγιζόμενοι και οι ασθενείς της αιμοκάθαρσης, αντιμετωπίζουν μικρότερο κίνδυνο μετάδοσης τα τελευταία χρόνια λόγω του ελέγχου του αίματος και των παραγώγων του για τον ιό της ηπατίτιδος δέλτα.³⁴

Οξεία εκδήλωση

Επιλοίμωξη

Ο χρόνος επώασης της νόσου κυμαίνεται από 3 έως 13 εβδομάδες. Οι ασθενείς κατά κανόνα είναι συμπτωματικοί και πολύ σπάνια ασυμπτωματικοί.¹³ Η αρχική φάση της επιλοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδος δέλτα μπορεί να εκδηλωθεί με την εικόνα σοβαρής μέχρι και κεραυνοβόλου ηπατίτιδος. Σε ασθενείς με άγνωστο ιστορικό προηγηθείσας έκθεσης στον ιό της ηπατίτιδος Β ή άγνωστη ορολογική εικόνα συχνά δίδεται λανθασμένα η εντύπωση οξείας ηπατίτιδος Β, αλλά και σε ασθενείς με ήδη γνωστή και τεκμηριωμένη χρόνια HBV λοίμωξη θα πρέπει η επιλοίμωξη να διαφοροδιαγνωσθεί από επανενεργοποίηση της νόσου. Η οξεία φάση της επιλοίμωξης συνήθως δεν ακολουθείται από την κάθαρση, αλλά εξελίσσεται στη χρόνια μορφή της HDV λοίμωξης. Η μορφή αυτή είναι ιδιαίτερα σοβαρή και οδηγεί ταχύτερα σε σοβαρότερα στάδια ηπατικής νόσου σε σχέση με την καθεαυτή λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδος Β ή C. Χαρακτηρίζεται από ενεργό ηπατίτιδα με θετικό ορολογικό έλεγχο και ενεργό πολλαπλασιασμό του ιού, με συνήθως ταυτόχρονη καταστολή του πολλαπλασιασμού του ιού της ηπατίτιδος Β. Στη Δυτική Ευρώπη, όπου η λοίμωξη από τον HDV έχει ελεγχθεί σε μεγάλο βαθμό, η νόσος συνήθως αφορά άτομα στην 6η δεκαετία της ζωής τους με προχωρημένη κίρρωση και αργή εξέλιξη, που μολύνθηκαν από τον ιό πριν από 15 και πλέον έτη. Σε ασθενείς με συλλοίμωξη με τον ιό HIV η νόσος έχει πιο ραγδαία εξέλιξη με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης κίρρωσης και αυξημένη θνητότητα σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς HIV λοίμωξη.¹⁵

Διαγνωστικές Μέθοδοι

Υπάρχουν σήμερα διάφορες μέθοδοι ανίχνευσης του αντιγόνου του ιού D (HDV αντιγόνο) στον ορό και στο ήπαρ, του αντισώματος (antiHDV και IgM antiHDV) στον ορό και του RNA του ιού (HDV-RNA) στον ορό και το ήπαρ.

Αντιγόνο HDV: Ανιχνεύεται με τις συνήθειες μεθόδους (EIAs και RIAs) στον ορό παροδικά, στο τέλος της περιόδου επώασης της οξείας D ηπατίτιδας και περιστασιακά στην έναρξη των συμπτωμάτων, αλλά ουδέποτε στη χρόνια λοίμωξη. Ως εκ τούτου η αναζήτηση του αντιγόνου HDV τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια λοίμωξη με τις τεχνικές αυτές δεν είναι σκόπιμη αντίθετα Western blotting μέθοδοι ανιχνεύουν HDV αντιγόνο στον ορό ασθενών με χρόνια D ηπατοπάθεια και μπορούν να εκτιμήσουν μεταβολές του τίτλου του με αντική θεραπεία. Η παρουσία του αντιγόνου HDV στον πυρήνα των προσβεβλημένων ηπατοκυττάρων ασθενών με χρόνια D ηπατίτιδα, όπως ανιχνεύεται με μεθόδους ανοσοφθορισμού και ανοσοϋπεροξειδάσης, αποτελεί τον ασφαλέστερο τρόπο διάγνωσης χρόνιας λοίμωξης D.³⁵

AntiHDV: Ανιχνεύεται στον ορό με τις συνήθειες μεθόδους, EIAs και RIAs αργά στο τέλος της οξείας ηπατίτιδας D και σπάνια με την έναρξη των συμπτωμάτων. Για το λόγο αυτό η ορολογική διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας D είναι συχνά μη ικανοποιητική και απαιτεί συνεχή έλεγχο δειγμάτων στην οξεία φάση και στην ανάρρωση. Εξ άλλου αδυναμία των μεθόδων για διαχωρισμό IgM και IgG κλασμάτων antiHDV δυσχεραίνει τη διαφορική διάγνωση οξείας και χρόνιας ηπατίτιδας D. Είναι γνωστό ότι στην επιλοίμωξη D, όπου οι περισσότεροι ασθενείς αναπτύσσουν χρόνια λοίμωξη D, οι τίτλοι antiHDV είναι πολύ υψηλοί. Έτσι υψηλοί τίτλοι antiHDV είναι ενδεικτικοί χρόνιας ηπατίτιδας D. Σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες μέθοδοι ανίχνευσης IgM antiHDV αποτελούν αξιόπιστους δείκτες οξείας ηπατίτιδας D, ενεργού πολλαπλασιασμού του ιού και αξιολόγησης των αποτελεσμάτων της αντικής θεραπείας.

HDV-RNA: Το RNA του ιού D μπορεί να ανιχνευτεί με μεθόδους μοριακού υβριδισμού στον ορό μολυσμένων ατόμων και αποτελεί δείκτη ενεργού ιικού πολλαπλασιασμού και μέθοδο εκτίμησης των αποτελεσμάτων της αντικής θεραπείας. Με in situ υβριδισμό το HDVRNA μπορεί να ανιχνευτεί στο ήπαρ και είναι ίσως η πιο άμεση και ευαίσθητη μέθοδος εκτίμησης του ενεργού πολλαπλασιασμού HDV.

Η διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας D τίθεται σε ασθενή με κλινικές εκδηλώσεις οξείας ηπατίτιδας και παρουσία HBsAg και antiHDV στον ορό. Η παρουσία IgM antiHBc συνηγορεί υπέρ της συλλοίμωξης HBV και HDV ενώ η απουσία του IgM antiHBc υπέρ της επιλοίμωξης HDV σε χρόνια ιοφορία HBV.³⁵

Πρόληψη - Θεραπεία

Ο εμβολιασμός έναντι της ηπατίτιδος B είναι η μόνη αποτελεσματική μέθοδος για την πρόληψη της μόλυνσης και απο τον ιό της ηπατίτιδος δέλτα. Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν για τη θεραπεία της ηπατίτιδος δέλτα τη χρήση πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης εβδομαδιαίως για τουλάχιστον 48 συνεχείς εβδομάδες με τα δεδομένα να δίνουν ποικίλα ποσοστά ανταπόκρισης-ελέγχου της λοίμωξης σε διάφορες μελέτες (17- 43%). Η επέκταση της θεραπείας πέραν των 48 εβδομάδων μπορεί να είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με μερική ιολογική και βιοχημική ανταπόκριση. Η ταυτόχρονη χορήγηση των νέων αντιαϊικών έναντι της ηπατίτιδος B συνιστάται σε ασθενείς με υψηλούς τίτλους HBV-DNA, αν και η φυσική πορεία της νόσου δε φαίνεται να επηρεάζεται από τον έλεγχο του πολλαπλασιασμού του ιού της ηπατίτιδος B. Σε ασθενείς με ηπατική νόσο τελικού σταδίου η μεταμόσχευση ήπατος είναι η μόνη αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση με πολύ καλά αποτελέσματα.³⁴

Πορεία Νόσου

Για το Παρόν

Είναι η πιο σπάνια αλλά και η πιο σοβαρή μορφή χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας

- Η λοίμωξη έχει μειωθεί σημαντικά στην Ευρώπη λόγω του εμβολιασμού για τον HBV αλλά παραμένει σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας στον αναπτυσσόμενο κόσμο
- Αποτελεί δύσκολο θεραπευτικό πρόβλημα
- -Η ιντερφερόνη (IFN) δεν επιτυγχάνει μακροχρόνιες απαντήσεις
- Τα νουκλεοσι(σ)δικά ανάλογα φαίνεται να μην έχουν κανένα αποτέλεσμα

Û -Η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί σημαντική αλλά ακραία λύση

Για το Μέλλον

- Û Βελτίωση του ελέγχου της HDV λοίμωξης μέσω της εντατικοποίησης του μαζικού εμβολιασμού για την HBV
- Û Έρευνα για την εύρεση αποτελεσματικών θεραπειών τόσο για την HDV όσο και για την HBV λοίμωξη.³⁶

Επιδημιολογία

Από τα 350 εκατομμύρια ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη που υπολογίζονται σε παγκόσμιο επίπεδο, περισσότεροι από 15 εκατομμύρια εξ' αυτών παρουσιάζουν ορολογική ένδειξη έκθεσης και στον HDV. Έχουν αναγνωριστεί οκτώ γονότυποι του ιού, με το γονότυπο 1 να είναι ο συχνότερος ειδικά στο δυτικό κόσμο. Παρά τη σημαντική μείωση του επιπολασμού του HDV που έχει επιφέρει ο έλεγχος της ηπατίτιδας Β, ο HDV συνεχίζει να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα υγείας σε συγκεκριμένες περιοχές του πλανήτη. Στην Ευρώπη ο εμβολιασμός για την ηπατίτιδα Β τα τελευταία 20 χρόνια έχει μειώσει τον επιπολασμό της ηπατίτιδας δέλτα σε λιγότερο από 10% μεταξύ των HBsAg (+) ασθενών στη Δυτική Ευρώπη, ενώ η ενδημικότητα παραμένει υψηλή στις Ανατολικές χώρες (μέχρι και 39%) μεταξύ των φορέων του επιφανειακού αντιγόνου. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια τάση αύξησης του επιπολασμού της ηπατίτιδος δέλτα στη Δυτική Ευρώπη, κυρίως λόγω της οικονομικής μετανάστευσης από ενδημικές για τη λοίμωξη περιοχές.¹⁵



ΕΙΚΟΝΑ 8³⁶

Χρόνια εκδήλωση

Εξέλιξη νόσου

Η χρόνια HDV λοίμωξη εμφανίζεται ως προοδευτικά εξελισσόμενη χρόνια ηπατίτιδα με ιστολογική εικόνα σοβαρής νόσου ή ακόμα και κίρρωσης. Συνήθως οι ασθενείς εμφανίζουν χαμηλούς τίτλους αναδιπλασιασμού του ιού B και είναι anti-HBe θετικοί. Ο έλεγχος των φορέων HBsAg για την παρουσία anti-HDV ανέδειξε το υψηλότερο ποσοστό μεταξύ των αιμορροφιλικών και των χρηστών παρεντερικώς ναρκωτικών ουσιών. Το ποσοστό μετάπτωσης σε χρονιότητα κατά τη συλλοίμωξη είναι μικρότερο του 10%, επειδή οι περισσότερες περιπτώσεις HBV λοίμωξης στους ενήλικους είναι αυτοπεριοριζόμενες και ο HDV δεν προκαλεί λοίμωξη μετά την απομάκρυνση του HBsAg. Αντιθέτως σε περιπτώσεις επιλοίμωξης, η μετάπτωση σε χρονιότητα αποτελεί τον κανόνα και σε αυτές μάλιστα τις περιπτώσεις η εξέλιξη του αρρώστου είναι βαρύτερη από ό,τι στη χρόνια ηπατίτιδα B.¹⁷

Διάγνωση

Η διάγνωση της χρόνιας ηπατίτιδας D τίθεται σε ασθενή με χρόνια HBsAg αντιγοναιμία από την παρουσία υψηλών τίτλων IgG τύπου anti-HDV. Η επιβεβαίωση απαιτεί την παρουσία παραμέτρων ενεργού πολλαπλασιασμού του ιού, όπως HDV-RNA, IgM anti-HDV ή HDV αντιγόνου (ή Western Blotting) στον ορό ή HDV-RNA ή HDV αντιγόνου στο ήπαρ.

Στις περιπτώσεις HBV-HDV λοίμωξης, η ύπαρξη του ιού D φαίνεται ότι δρα προστατευτικά καταστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό του ιού B και έτσι οι ασθενείς με χρόνια HBV-HDV λοίμωξη διατρέχουν μικρότερο κίνδυνο αναμόλυνσης από τον HBV. Υποκλινική μόλυνση του μοσχεύματος από τον HDV αποτελεί σχετικά συχνό εύρημα, κυρίως κατά το πρώτο έτος μετά την επέμβαση και συνηγορεί στο ότι ο ιός δεν είναι από μόνος του κυτταροπαθογόνος για το ήπαρ.¹⁷

Πίνακας 4 Χαρακτηριστικά τύπων ηπατίτιδας ³⁷					
Πυρηνικά οξέα	Ιός Ηπατ. Α	Ιός Ηπατ. Β	Ιός ηπατ. C	D ιός	E ιός
	RNA	DNA	RNA	*	RNA
Ορολογική διάγνωση	IgM - anti-HA	HB _s Ag**	Anti-HCV	Anti-HDV	Anti-HEV
Μορφές μετάδοσης	Στόμα - κόπρανα	Αίμα (προϊόντα αυτού)	Αίμα	Βελόνες	Νερό
Χρόνος επώασης (ημέρες)	15-45	40-180	20-120	30-180	14-60
Επιδημίες	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
Χρονιότητα	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Καρκίνος ήπατος	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ

* Ατελής RNA. Χρειάζεται την παρουσία ιού ηπατ. Β για να πολλαπλασιαστεί.
 ** HbsAg: Hepatitis B assoc. Antigen = αντιγόνο που συνοδεύει την ηπατ. Β.

1.2.5. Ηπατίτιδα E

Ο ιός της ηπατίτιδας E είναι ένας RNA ιός της οικογένειας των calicivirus. Η νόσος εμφανίζεται σε επιδημική μορφή και ενδημεί στα αναπτυσσόμενα έθνη με ανεπαρκές αποχετευτικό σύστημα. Η μετάδοση γίνεται μέσω μολυσμένου νερού με κόπρανα. Συνήθως προσβάλλει άτομα 15 έως 40 ετών. Πιστεύεται ότι υπάρχουν ζώα τα οποία είναι παθητικοί φορείς του ιού. Τα κλινικά χαρακτηριστικά είναι παρόμοια με της ηπατίτιδας A ενώ υποκλινική λοίμωξη μπορεί να εμφανιστεί. Η διάγνωση πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν σε ασθενείς που επιστρέφουν από ενδημικές χώρες και εμφανίζουν ίκτερο χωρίς άλλη αιτιολογία μέσα στον τυπικό χρόνο επώασης 2-9 εβδομάδες. Η θνησιμότητα είναι χαμηλή (0,5-4%) εκτός από τις εγκυμονούσες όπου η μοιραία κατάληξη ανέρχεται σε ποσοστό 10-42% (μέσο όρο 20%). Η ηπατίτιδα E δεν οδηγεί σε χρόνια ηπατίτιδα.²³

Hepatitis E Virus



ΕΙΚΟΝΑ 9²²

Διαγνωστικές Μέθοδοι

Οι υπάρχουσες σήμερα τεχνικές ανίχνευσης αντιγόνου HEV στο ήπαρ, τη χολή και τα κόπρανα στην επώαση και οξεία φάση της ηπατίτιδας E και αντισώματος, anti-HEV, στον ορό στην οξεία φάση και ανάρρωση, βρίσκονται ακόμα σε πειραματικό στάδιο ώστε η διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας E να πιθανολογείται σε περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας, όταν υπάρχει ιστορικό επίσκεψης σε ενδημικές περιοχές και απουσία ορολογικών δεικτών οξείας ηπατίτιδας A,B και C.¹⁷

Επιδημιολογία

Η ηπατίτιδα E είναι διαδεδομένη στις περισσότερες αναπτυσσόμενες χώρες, καθώς και την κοινή σε οποιαδήποτε χώρα με ζεστό κλίμα. Είναι ευρέως διαδεδομένη στη Νοτιοανατολική Ασία, Βόρεια και Κεντρική Αφρική, στην Ινδία και Κεντρική Αμερική. Η εξάπλωσή της γίνεται κυρίως μέσω της fecal (κοπρώδης) μόλυνσης του νερού ή τροφίμων. Ασυνήθιστο να μεταδοθεί μέσω διαπροσωπικής επαφής. Εστίες επιζωοτικών ηπατίτιδας E πιο συχνά παρουσιάζονται μετά από βαρείς βροχοπτώσεις με κύριο χαρακτηριστικό τους μουσώνες εξαιτίας της διαταραχής του εφοδιασμού ύδατος. Υπήρξαν σημαντικές εστίες στο Νέο Δελχί, Ινδία (30.000 περιπτώσεις του 1955-1956), στη Βιρμανία (20.000 περιπτώσεις το 1976-1977), το Κασμίρ, Ινδία (52.000 περιπτώσεις το 1978), Καμπούρ, Ινδία (79.000 περιπτώσεις το 1991), και στην Κίνα (100.000 περιπτώσεις μεταξύ του 1986 και 1988).³⁸

Ο ιός έχει απομονωθεί από χοίρους βοοειδή, αιγοπρόβατα και τρωκτικά στην Ασία και Αμερική. Αυτό είναι μια ένδειξη ότι ο ιός της ηπατίτιδας E είναι ίσως ζωνόσος.

Ιδιαίτερα σοβαρή μπορεί να είναι η διαδρομή της ηπατίτιδας E σε εγκύους και ειδικότερα σε γυναίκες που βρίσκονται στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Παρατηρείται οξεία ηπατική ανεπάρκεια και κεραυνοβόλος ηπατίτιδα σε ποσοστό 15 -25% . Σε αυτές τις περιπτώσεις η μόνη θεραπεία που θα σώσει την ζωή της ασθενούς είναι η μεταμόσχευση ήπατος. Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα στις άλλες ομάδες ασθενών παρατηρείται σχετικά σπάνια

Η τήρηση των κανόνων υγιεινής αποτελεί την βάση για την προφύλαξη από την λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας E. Έχει παρασκευαστεί εμβόλιο το οποίο έχει δώσει

καλά αποτελέσματα σε κλινικές έρευνες και ήδη χρησιμοποιείται με επιτυχία σε χώρες της Ασίας.³⁹



ΕΙΚΟΝΑ 10 Γεωγραφική κατανομή ηπατίτιδας E²²

1.2.6. Άλλες Ηπατίτιδες

Ηπατίτιδα F: Ο ιός έχει περιγραφεί σε λίγες περιπτώσεις στη Γαλλία και η σημασία του είναι άγνωστη.¹⁹ Μια μελέτη που δημοσιεύθηκε το 1994 «ανακάλυψε» έναν DNA ιό στα κόπρανα ασθενών με κρούσματα οξείας ηπατίτιδας και μάλιστα οι ερευνητές είχαν κατορθώσει να προκαλέσουν οξεία ηπατίτιδα σε πιθήκους που εμβολίασαν με τον ιό. Έκτοτε κανένα άλλο κρούσμα ηπατίτιδας F δεν έχει αναφερθεί.

Ηπατίτιδα G: Ο ιός αυτός είναι μέλος της οικογένειας Flaviviridae, είναι μονόκλωνος RNA ιός, και το γονιδίωμα του κωδικοποιεί μια πολυπρωτεΐνη που αποτελείται από 3000 αμινοξέα.³⁹

Ο ιός της ηπατίτιδας G αρχικά βρέθηκε σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα της κοινότητας και ο οποίος αργότερα βρέθηκε ότι είναι κατά 95% ομόλογος με τον “GB” ιό. Ο τελευταίος ιός βρέθηκε στο πλάσμα ενός χειρουργού με τα αρχικά G.B. και μεταδόθηκε σε tamarin μαϊμούδες. Στα επόμενα 3 χρόνια απομονώθηκαν 3 ιοί, οι δύο από τους οποίους προέρχονται από τις μαϊμούδες (ονομάστηκαν ιοί A και B). Ο τρίτος ιός που απομονώθηκε ονομάστηκε ιός C της ηπατίτιδας GB (HGBV-C). Αυτό οδήγησε σε σύγχυση ως προς την ορολογία αλλά οι HGV και οι HGBV-C είναι οι ίδιοι RNA ιοί. Ο ιός ανευρίσκεται στο 1-2% των αιμοδοτών στις Η.Π.Α. και σε πολύ μεγαλύτερη συχνότητα στους αιμοφιλικούς, σε χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών και σε

αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (NEJM 1996;334:1485). Μπορεί να μεταδοθεί με μετάγγιση ή κάθετα. Δεν είναι σαφές αν ο ιός προκαλεί κλινική νόσο. Η συντριπτική πλειοψηφία των μολυσμένων ασθενών δεν έχει ηπατική νόσο. Ο ιός μπορεί να είναι το γενεσιουργό αίτιο σε κάποιες περιπτώσεις ιογενούς ηπατίτιδας ή απλώς να είναι ένας αθώος παρατηρητής μιας κάποιας άλλης, αγνώστου αιτιολογίας, ηπατίτιδας . Ο ιός ανιχνεύεται μόνο με PCR. Δεν υπάρχουν πρακτικές ορολογικές δοκιμασίες.¹⁹

Μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι πολλαπλασιάζεται στα λεμφοκύτταρα του οργανισμού. Είναι συχνό εύρημα στον ορό ασθενών, δεν προκαλεί οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα και κατά πάσα πιθανότητα δεν είναι νοσογόνος για τον άνθρωπο.³⁹

Epstein Barr ιός: Γνωστός και ως ο ιός της λοιμώδης μονοπυρήνωσης Μεταδίδεται μέσω του σάλιου. Η λοίμωξη είναι διαδεδομένη – σε ορισμένες υπανάπτυκτες χώρες, 80-100% των παιδιών έχουν προσβληθεί μέχρι τα 3-6 χρόνια τους. Στις πιο ανεπτυγμένες χώρες, η λοίμωξη συνήθως πλήττει εφήβους ή νεαρούς ενηλίκους.

Συνήθως, τα μικρά παιδιά που προσβάλλονται από τον ιό Epstein-Barr, είτε δεν έχουν εμφανή συμπτώματα είτε έχουν μια ήπια πάθηση με τα συμπτώματα του κοινού κρυολογήματος (πονόλαιμο και ίσως πυρετό).⁴⁰

Οι μεγαλύτερης ηλικίας ενήλικες είναι λιγότερο πιθανό να έχουν φαρυγγίτιδα και λεμφαδενοπάθεια, ευρήματα που οδηγούν στη διάγνωση. Οι ασθενείς άνω των 40 ετών αναπτύσσουν ίκτερο σε ποσοστό >25% . Οι τρανσαμινάσες και η χολερυθρίνη θα αυξηθούν στο 90% των ασθενών αλλά τα επίπεδα είναι συνήθως έως 2-3 φορές άνω του φυσιολογικού. Η δοκιμασία των ετερόφιλων αντισωμάτων είναι συνήθως θετική αλλά η ανεύρεση των IgM αντισωμάτων έναντι των αντιγόνων του καψιδίου του EBV είναι πιο ειδική εξέταση. Σοβαρή ηπατίτιδα ή κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να εμφανιστούν.¹⁹

1.3. Μη Ιογενείς Ηπατίτιδες

1.3.1. Αυτοάνοση Ηπατίτιδα

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα (ΑΗ) οφείλεται σε διαταραχή του ανοσολογικού συστήματος στην αναγνώριση και στην ανοχή των «ίδιων» ηπατικών πρωτεϊνών - αντιγόνων, που έχει ως αποτέλεσμα υπέρμετρη αυτό-ενεργοποίηση χημικών και κυτταρικών ανοσολογικών μηχανισμών, πρόκληση χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης στο ήπαρ και νέκρωση των ηπατοκυττάρων. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι ειδικών ή και μη ειδικών πρωτεϊνών για το ήπαρ και από σημαντικό βαθμό πολύκλωνική υπεργαμμα-σφαιριναιμία.⁴¹ Η νόσος αυτή εμφανίζεται σε γενικά προδιατεθειμένα άτομα και προσβάλλει όλες τις ηλικίες και κυρίως τις γυναίκες.⁴²

Χρονολογικά το 1950 πρώτος ο Waldenström περιέγραψε νοσολογική οντότητα σε νεαρή γυναίκα που εμφάνιζε κίρρωση, διήθηση ήπατος από πλασματοκύτταρα και αύξηση των γ - σφαιρινών. Το 1955 στην κατηγορία των παραπάνω ασθενών ανευρέθησαν:

- ✓ Τα κύτταρα ερυθματώδους Λύκου (CLE)
- ✓ Πολλαπλά αντισώματα

Τα ευρήματα αυτά έδωσαν το όνομα στη νόσο αυτή σαν Λυκοειδή ηπατίτιδα (Lupoid Hepatitis). Σήμερα ο όρος θεωρείται αδόκιμος και η αυτοάνοση ηπατίτιδα δεν σχετίζεται με το Σ.Ε.Λ. (Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος). Αργότερα η νόσος ονομάστηκε «Αυτοάνοση Χρόνια Ενεργός Ηπατίτιδα» αλλά το 1992 διεθνής επιτροπή έδωσε το όνομα «Αυτοάνοση Ηπατίτιδα», που χρησιμοποιείται σήμερα. Η Α.Η. που γενικά χαρακτηρίζεται:

1. Από αύξηση των γ- σφαιρινών
2. Από παρουσία αυτοαντισωμάτων
3. «Περιτυλαία» φλεγμονή του ήπατος⁴³

Παθολογοανατομικά Ευρήματα

Μονοπυρηνική διήθηση πυλαίων διαστημάτων με προέκταση προς το παρέγχυμα του ήπατος και παραγωγή νέκρωσης των περιπυλαίων ηπατοκυττάρων. Γενικά χαρακτηριστική «Piecemeal» νέκρωση με διήθηση της πυλαίας και παρουσία λεμφοκυττάρων. Ο βαθμός της ηπατοκυτταρικής βλάβης εκτείνεται από την νέκρωση που προκαλεί γεφύρωση «Bridging necrosis» και προς τις κεντρικές φλέβες και τη νέκρωση που θίγει και τα παρακείμενα λοβίδια (multilobular necrosis). Ανοσοϊστοχημικά ευρήματα καταδεικνύουν την παρουσία πολυάριθμων πλασματοκυττάρων και χαμηλή πληθυσμιακή αναλογία T κυττάρων με CD8 φαινότυπο. Επίσης χαρακτηριστικό από ορισμένους συγγραφείς θεωρείται η γραμμοειδής εναπόθεση IgG στη μεμβράνη των ηπατικών κυττάρων.⁴³

Κλινική Εικόνα

Η κλινική εικόνα της Αυτοάνοσης Ηπατίτιδας διακρίνεται σε δύο μορφές, την ασυμπτωματική μορφή, την οξεία μορφή και την συμπτωματική μορφή.

Το 20% των περιπτώσεων η νόσος είναι *ασυμπτωματική* και η διάγνωση τίθεται μετά από τυχαία κλινική ή εργαστηριακή εξέταση, με συχνότερα ευρήματα ηπατομεγαλία και μέτρια ή μεγάλη αύξηση των αμινοτρανσφερασών. Σε ποσοστό περίπου 25% η διάγνωση τίθεται καθυστερημένα, ενώ είδη έχουν εμφανίσει ίκτερο, ασκητή, κισσούς οισοφάγου και βρίσκονται στο στάδιο της κίρρωσης. Ένα μικρό ποσοστό των ασθενών στους οποίους να έχει προηγηθεί μεγάλη ασυμπτωματική περίοδο, εμφανίζεται με εικόνα οξείας ικτερικής ηπατίτιδας και μερικές φορές κεραυνοβόλος ηπατίτιδα.

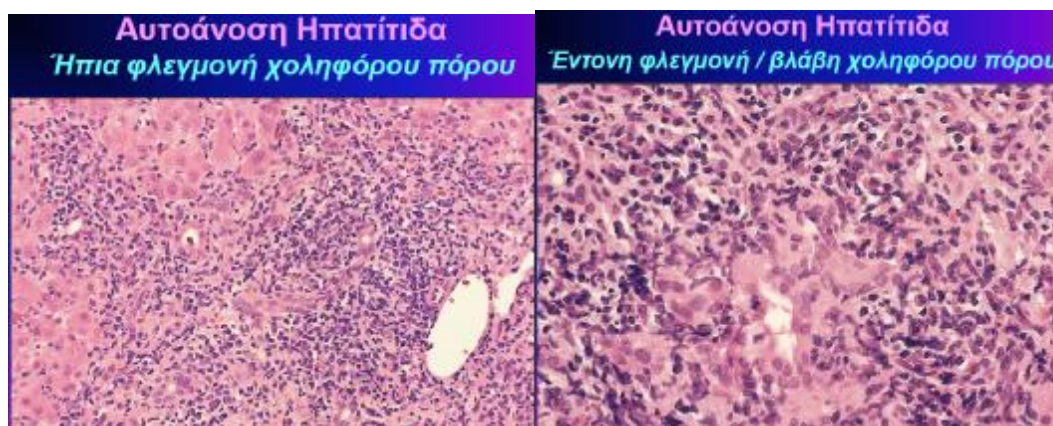
Στους περισσότερους ασθενείς (60% των περιπτώσεων), η αυτοάνοση ηπατίτιδα εκδηλώνεται με την τυπική κλινική εικόνα της ηπατίτιδας, δηλαδή με κακουχία, καταβολή δυνάμεων, ανορεξία, εύκολη κόπωση, ήπια πυρετική κίνηση (<38 C), απώλεια βάρους, αρθραλγίες, μυαλγίες, κνησμός με ή χωρίς εξανθήματα και διαταραχή έμμηνου ρύσης στις γυναίκες.⁴⁵ Το 50% των ασθενών με Αυτοάνοση ηπατίτιδα, πάσχει και από άλλο αυτοάνοσο νόσημα εκτός του ήπατος ή έχει κάποιο συστηματικό αυτοάνοσο πρόβλημα.

1. Υπερθυρεοειδισμός

2. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα
3. Θυρεοειδίτιδα Hashimoto
4. Σύνδρομο Sjögren
5. Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία
6. ΣΕΛ (Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος)
7. Ιδιοπαθής Θρομβοπενική Πορφύρα
8. Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα
9. Ελκώδης Κολίτιδα
10. Μικτή Νόσος του Συνδετικού Ιστού
11. Κοιλιοκάκη Συστηματικό Σκληρόδερμα - Πολυμυοσίτιδα
12. Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1
13. Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο
14. Άποιος διαβήτης Περικαρδίτιδα
15. Σύνδρομο Αυτοάνοσης Πολυενδροκρinoπάθειας τύπου I
16. Μελαγχρωστική Κνίδωση
17. Πνευμονική Ίνωση
18. Εωσινοφιλικό Σύνδρομο Σ
19. Σπειραματονεφρίτιδα
20. Μυασθένεια
21. Σύνδρομο Sweet
22. Λειχηνοειδής Πιτυρίαση
23. Ιριδοκυκλίτιδα / Νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet⁴³

Αναλογία γυναικών : ανδρών → 8 : 1. Εμφανίζεται σε οικογένειες που χαρακτηρίζονται από παρουσία αυτοαντισωμάτων και αύξηση γ-σφαιρινών. Η Α.Η. εμφανίζει HLA – B8, HLA - A1, HLA – DR3 σε αυξημένη συχνότητα. Τα παραπάνω ευρήματα οδηγούν στη σκέψη ότι η εμφάνιση αυτοάνοσου ηπατίτιδας, με αυτούς τους γενετικούς χαρακτήρες, παριστά ένα πολυπαραγοντικό πλέγμα σε μοριακό επίπεδο, μια αυξημένη ευαισθησία για ορισμένα αντιγόνα να αναγνωρίζονται από ειδικά γονίδια MHC, μια ειδική ευαισθησία ορισμένων γονιδίων ανοσοσφαιρινών να κωδικοποιούν αντιδραστικά αντισώματα προς αντιγόνα που χαρακτηρίζουν τη νόσο. Επίσης η εμφάνιση της Α.Η. κατά υπεροχήν στις γυναίκες συνηγορεί υπέρ της αυτοάνοσου προέλευσής της. ΑΠΟΥΣΙΑ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ Η μη παρουσία SMA και ANA δεν αποκλείουν τη διάγνωση της Α.Η. Παρατήρηση: Η

υπεργραμματοσφαιριναιμία που συνοδεύει την αυτοάνοση ηπατίτιδα με τις ενζυμικές μεθόδους προσδιορισμού μπορεί να δώσει ψευδώς θετικά αντισώματα (anti – HCV) για την ηπατίτιδα C. Γενικά, η σχέση ειδικά της τύπου 2 Α.Η. προς τη χρόνια ηπ. – C είναι ενδιαφέρουσα και θεωρητικά δημιουργεί ερωτηματικά. Περίπου του 1/3 των αρρώστων με τύπου 2 Α.Η. έχουν Abs κατά ηπ. – C, εύρημα που πιθανώς είναι ψευδές και οφείλεται στην αυτοάνοσο ενεργοποίηση που παρατηρείται στην Α.Η. (ανεύρεση ανοσοσυμπλεγμάτων – ιδιοτυπικά αντισώματα). Παρατήρηση: Παρουσία αληθούς ιογενούς λοίμωξης ήπατος είναι ασυνεπής με διάγνωση Α.Η. αλλά και οι δύο νόσοι μπορεί να συνυπάρχουν.⁴⁴



ΕΙΚΟΝΑ 11⁴⁴

ΕΙΚΟΝΑ 12⁴⁴

1.3.2. Φαρμακευτική Ηπατίτιδα

Όπως είναι γνωστό, τα φάρμακα και οι τοξίνες μεταβολίζονται στο ήπαρ, και αυτό μπορεί σε χρόνια χρήση φαρμάκων να οδηγήσει σε ηπατικές βλάβες διαφόρων μορφών κα βαρύτητας. Οι βλάβες μπορεί να είναι αιμολυτικές, ηπατοκυτταρικές, χολοστατικές και άλλες. Κάποια φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν χρόνιες βλάβες ή καρκίνο.⁵

<p>Ενδογενής ή προβλέψιμη</p> <ul style="list-style-type: none"> • Δοσοεξαρτώμενη • Αναπαράγεται σε ζώα • Υψηλή επίπτωση • Βραχύς χρόνος 	<p>Ιδιοσυγκρασιακή ή μη προβλέψιμη</p> <ul style="list-style-type: none"> • Μη δοσοεξαρτώμενη • Δεν αναπαράγεται σε ζώα • Χαμηλή επίπτωση • Μεγαλύτερος χρόνος από την έκθεση
---	--

ΕΙΚΟΝΑ 13 Τύποι Φαρμακευτικής Ηπατοξικότητας⁴⁵

Πίνακας 5. Ηπατικές Αντιδράσεις ⁴⁶	
Φάρμακο	Ηπατική Αντίδραση
Ακεταμινοφαίνη (δοσοεξαρτώμενη βλάβη)	Άμεση οξεία ηπατοτοξικότητα. Χρόνια τοξικότητα
Αλλοπουρινόλη	Κοκκιωματώδεις βλάβες
Amanita mushrooms (μανιτάρια)	Οξεία - άμεση ηπατοτοξικότητα
Αμινοσαλικυλικό οξύ (δοσοεξαρτώμενη βλάβη)	Οξείες αντιδράσεις
Αμιοδαρόνη	Χρόνια τοξικότητα - στεατοηπατίτις
Αντιβιοτικά (διάφορα)	Οξείες βλάβες
Αντινεοπλασματικά φάρμακα	Οξείες βλάβες
Παράγωγα αρσενικού	Χρόνια τοξικότητα
Ασπιρίνη	Οξείες βλάβες

Στεροειδή (C17 alkylated)	Οξεία χολόσταση
Χλωροπροπαμίδη	Χολοστατική - Ηπατοκυτταρική βλάβη
Diclofenac	Χρόνια ηπατίτιδα - Οξεία ιδιοσυγκρασική ηπατοκυτταρική βλάβη
Erythrocine estolate	Οξεία χολόσταση τύπου φαινοθειαζίδης
Αναισθητικά τύπου αλλοθάνης	Οξεία ηπατοτοξική εξ ιδιοσυγκρασίας τοξικότητα
Έγχυση αντινεοπλασματικών φαρμάκων στην ηπατική αρτηρία	Χρόνια τοξικότητα
Στατίνες (HMG - CoA reductase inhibitors)	Οξείες βλάβες ποικίλου τύπου
Hydrocarbons	Οξεία άμεση ηπατοτοξικότητα
Indomethacin	Οξεία - ιδιοσυγκρασική ηπατοτοξικότητα
Σιδήρου σκευάσματα	Οξεία - ιδιοσυγκρασική ηπατοτοξικότητα
Ισονιαζίδη	Οξεία - ιδιοσυγκρασική ηπατοτοξικότητα - μεταβολική ιδιοσυγκρασία → χρόνια τοξικότητα
Methotrexate	Οξεία ηπατοτοξικότητα εξ ιδιοσυγκρασίας - χρόνια τοξικότητα
Methyltestosterone	Οξεία χολόσταση
Αναστολείς monoamine oxidase	Οξεία εξ ιδιοσυγκρασίας ηπατοτοξική βλάβη
Niacin	Χρόνια τοξικότητα - δόσοεξαρτώμενη βλάβη
Nitrofurantoin	Χρόνια ηπατίτιδα
Αντισυλληπτικά peros	Οξεία χολόσταση (steroid type)

Phenothiazines (chlorpromazine)	Οξεία χολόσταση - χρόνια τοξικότητα
Φαινυλ-βουταζόνη	Κοκκιωματώδης ηπατίτιδα - οξεία χολόσταση
Φαινυτοΐνη	Οξεία ηπατοτοξική βλάβη (εξ ιδιοσυγκρασίας)
Φωσφόρος και άλατα αυτού	Οξεία άμεση ηπατοκυτταρική βλάβη
Propylthiouracil	Οξεία άμεση ιδιοσυγκρασική ηπατοτοξικότητα
Κινιδίνη	Κοκκιωματώδης ηπατίτιδα - οξεία ηπατίτιδα
Σουλφοναμίδες	Οξείες βλάβες
Τετρακυκλίνη - IV (μεγάλες δόσεις)	Οξεία άμεση ηπατοτοξικότητα
Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά	Οξεία χολόσταση (τύπου φαινοθειαζίδης)
Valproate	Δοσοεξαρτώμενη βλάβη - οξεία ηπατίτιδα
Βιτ. Α	Χρόνια τοξικότητα
Υδραλαζίνη	Κοκκιωματώδης ηπατίτιδα
Amoxicillin + Clavulanic acid	Χολόσταση - ηπατίτιδα
Κοκκαΐνη - Angel dust - ecstasy	Ηπατοτοξικότητα

Ηπατοκυτταρικός Ίκτερος Από Φάρμακα

Ο ηπατοκυτταρικός ίκτερος από φάρμακα είναι δείγμα σοβαρής βλάβης. Η θνητότητα κυμαίνεται από 10-50% Η ηπατοκυτταρική βλάβη με ίκτερο έχει χειρότερη πρόγνωση και μεγαλύτερη ανάγκη για μεταμόσχευση ήπατος από την χολοστατική ή μικτή βλάβη

Θεραπεία

Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία. Η θεραπεία συνίσταται σε διακοπή του φαρμάκου και γενική υποστηρικτική θεραπεία. Εξαιρέσεις αποτελούν οι: N-ακετυλκυστεΐνη στην υπερβολική δόση παρακεταμόλης και Καρνιτίνη στην μιτοχονδριακή βλάβη από βαλπροϊκό. Το πιθανώς ηπατοτοξικό φάρμακο πρέπει να διακόπτεται αμέσως και η ηπατική λειτουργία να παρακολουθείται στενά. Η συνέχιση χορήγησης του φαρμάκου σε περιπτώσεις οξείας ηπατοκυτταρικής βλάβης εκθέτει συχνότερα τον ασθενή στον κίνδυνο οξείας ηπατικής ανεπάρκειας⁴⁴

1.3.3. Αλκοολική Ηπατίτιδα

Παθογένεια

Η οξεία κλινική εκδήλωση της αλκοολικής ηπατοπάθειας φέρεται με τον όρο αλκοολική ηπατίτιδα. Η αλκοόλη οξειδώνεται σχεδόν αποκλειστικά (κατά >90%) στο ήπαρ προς ακεταλδεΐδη, οξικό (acetate), καθώς και σε CO₂ + H₂O. Παρουσιάζει πολύ χαμηλή απέκκριση με την αναπνοή (1–5%) και τα ούρα (<1%). Η παθογένεια της αλκοολικής ηπατίτιδας δεν είναι πλήρως γνωστή.⁴⁷

Αποδίδεται σε:

1. Διαταραχές του ενεργειακού μεταβολισμού
2. Οξειδωτικό στρές
3. Ανοσολογικοί μηχανισμοί
4. Γενετικοί παράγοντες
5. Υποθρεψία
6. Υπερφόρτωση σιδήρου⁴⁸

Επιδημιολογία

Ο αλκοολισμός αποτελεί αναμφίβολα ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα που μαστίζουν τις σύγχρονες κοινωνίες. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα 5-10% του

πληθυσμού στις ευρωπαϊκές χώρες κάνει κατάχρηση αλκοόλ. Στις ΗΠΑ, όπου ο αριθμός των αλκοολικών υπερβαίνει τα 15 εκατομμύρια, το αλκοόλ αποτελεί την 3η μεγαλύτερη αιτία “προβλέψιμης” θνητότητας (μετά το κάπνισμα και την παχυσαρκία), ευθυνόμενο για περίπου 100.000 θανάτους και ένα οικονομικό χάσμα 100 εκατομμυρίων δολαρίων ετησίως. Η κατάχρηση αλκοόλ αποτελεί την συχνότερη αιτία κίρρωσης του ήπατος (4η αιτία θανάτου στο ηλικιακό φάσμα 25-65 ετών και 7η συνολικά).

Σε μεγάλη επιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη στις ΗΠΑ κατά την οχταετία 1990-1998, διαπιστώθηκε πως τουλάχιστον 40% των θανάτων από τελικού σταδίου ηπατική νόσο σχετίζονταν με την λήψη αιθανόλης. Ως αλκοολική ηπατοπάθεια (ALD = Alcohol - induced Liver Disease), ορίζουμε το σύνολο των κλινικοεργαστηριακών και μορφολογικών διαταραχών του ήπατος που προκύπτουν από την υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος. Το φάσμα της ALD κυμαίνεται από την απλή λιπώδη διήθηση του ήπατος (λιπώδες ήπαρ-στεάτωση), στην ανάπτυξη φλεγμονής και νέκρωσης (αλκοολική στεατοηπατίτιδα) έως και την προοδευτική ίνωση με απώλεια της ηπατοκυτταρικής λειτουργίας και τελικού σταδίου ηπατική νόσο (αλκοολική κίρρωση) Επιπρόσθετα, η αλόγιστη χρήση οινοπνεύματος ευνοεί και επιταχύνει την εξέλιξη μια ηπατικής νόσου άλλης αιτιολογίας (π.χ. μιας χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας) ενώ αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου.

Αν και η ύπαρξη μιας δοσοεξαρτώμενης σχέσης μεταξύ πρόσληψης αλκοόλ και προκαλούμενης ηπατικής βλάβης είναι γενικώς αποδεκτή, ο καθορισμός ορίων “ασφαλούς” κατανάλωσης αλκοόλης παραμένει δυσχερής. Θεωρείται ωστόσο πως η μέτρια χρήση (“moderate drinking”) έως 20gr αιθανόλης/ημέρα (2 πότα) για τους άνδρες και 10gr/ημέρα (1 ποτό) για τις γυναίκες δεν εγκυμονεί κινδύνους ηπατοπάθειας. [1 ποτό (“standard drink”), αντιστοιχεί περίπου σε 250ml μύρα ή 100 ml κρασί ή 30ml βότκα, ουίσκι κτλ.] Υπό άλλους όρους θεωρείται ασφαλής η κατανάλωση 3-4 μονάδων αλκοόλης/ημέρα (21 μονάδες/εβδομάδα) από τους άντρες και 2-3 μονάδων αλκοόλης/ημέρα (14 μονάδες/εβδομάδα) από τις γυναίκες. (“μονάδα αλκοόλης” = ποσότητα αλκοόλης που μπορεί να μεταβολίσει ένας υγιής ενήλικας σε μια ώρα: αντιστοιχεί σε 10 ml =8gr καθαρής αιθυλικής αλκοόλης). Ο κίνδυνος ανάπτυξης ALD είναι συνάρτηση της ποσότητας, της διάρκειας και της συνέχειας της αιθυλικής κατανάλωσης, (απαιτούνται τουλάχιστον 10 χρόνια κατάχρησης για την εγκατάσταση της νόσου), ενώ δε φαίνεται να υπάρχει ουσιαστική διαφορά όσον

αφορά στον τύπο του αλκοολούχου που καταναλώνεται. Το γυναικείο φύλο αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ALD: η σχέση M/F είναι 10:1 όσον αφορά την εξάρτηση από το αλκοόλ αλλά μόλις 3:1 όσον αφορά την παρουσία ALD. Η τοξική επίδραση της αιθανόλης γίνεται εμφανής ταχύτερα και για μικρότερες ποσότητες κατανάλωσης οινοπνεύματος στις γυναίκες, οι οποίες νοσούν από ALD κατά περίπου μια δεκαετία νωρίτερα από τους άντρες. Σημειώνεται πώς η εξάρτηση από το αλκοόλ δεν αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την εγκατάσταση ALD.

Πολλοί ασθενείς αναπτύσσουν αλκοολική ηπατοπάθεια, έως και κίρρωση, χωρίς ιστορικό εξάρτησης επιβεβαιώνοντας πως η λεγόμενη “κοινωνική” κατανάλωση αιθανόλης (social consumption), δεν υπολείπεται βλαπτικών επιδράσεων. Έως σήμερα αποτελεί άλυτο μυστήριο γιατί από τα άτομα που υπερκαταναλώνουν αλκοόλ, μόνο 10-35% θα αναπτύξει ηπατική φλεγμονή και νέκρωση (στεατοηπατίτιδα) και μόνο 8-20% θα φτάσει στην αλκοολική κίρρωση. Γίνεται έτσι εμφανές πως περαιτέρω αιτιολογικοί παράγοντες (γενετικοί, περιβαλλοντικοί, κτλ.) ενέχονται στην ανάπτυξη και πρόοδο της νόσου.⁴⁸

Κλινική Εικόνα

Η αλκοολική ηπατίτιδα εκδηλώνεται κλινικά με ανορεξία, πυρετό και ίκτερο. Στην αντικειμενική εξέταση, διαπιστώνεται ευαίσθητη ηπατομεγαλία (οφείλεται σε εναπόθεση λίπους και πρωτεϊνών στα ηπατοκύτταρα), με σχετικά μικρή διόγκωση του σπλήνα (το αντίθετο συμβαίνει στις μεθηπατιτιδικές κίρρώσεις), ασκίτη και απώλεια μυϊκής μάζας, κυρίως κεντρομελικά. Μπορεί να συνυπάρχει ηπατική εγκεφαλοπάθεια και νεφρική ανεπάρκεια λειτουργικού τύπου (ηπατονεφρικό σύνδρομο). Στο δεξιό υποχόνδριο ακούγεται συχνά (50%) φύσημα (υποδηλώνει την αυξημένη ηπατική αρτηριακή αιμάτωση). Ο πυρετός (38–38,5 °C) αποδίδεται στο νόσημα, αφού όμως αποκλειστεί η παρουσία λοίμωξης, που συνυπάρχει συχνά. Ο ασθενής μπορεί να έχει διακόψει τη χρήση του οινοπνεύματος μερικές ημέρες ή και εβδομάδες πριν από την εκδήλωση των συμπτωμάτων.

Οι αλκοολικοί τείνουν να υποβαθμίζουν το πρόβλημα τους με αποτέλεσμα η διάγνωση να είναι δυσχερής και να καθυστερεί. Για το σκοπό αυτό έχουν δημιουργηθεί ερωτηματολόγια που αποσκοπούν στην αντικειμενικότερη διαπίστωση της εξάρτησης από το αλκοόλ. Το πιο δημοφιλές είναι το *CAGE* που περιλαμβάνει

τέσσερα ερωτήματα. Δύο ή περισσότερες θετικές απαντήσεις συνηγορούν ισχυρά υπέρ αλκοολισμού.

Ερωτηματολόγιο CAGE	
1.	Έχεις σκεφθεί ποτέ ότι πρέπει να διακόψεις (Cut down) το αλκοόλ;
2.	Έχεις αισθανθεί άσχημα (Annoyed) επειδή έχεις υποστεί κριτική για το αλκοόλ που καταναλώνεις;
3.	Αισθάνεσαι ενοχές (Guilty) επειδή πίνεις;
4.	Έχεις χρειασθεί ποτέ ένα ποτό το πρωί (Eye-opener) για να μπορέσεις να ξεκινήσεις τη μέρα σου;

ΕΙΚΟΝΑ 14⁴⁸

Εργαστηριακά Ευρήματα

Εργαστηριακά, η αλκοολική ηπατίτιδα χαρακτηρίζεται από αύξηση των αμινοτρανσφερασών (τρανσαμινασών) μεγαλύτερη από το διπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (>2 φορές της ΑΦΤ). Όμως παραμένουν πάντοτε <300 U/L, με το λόγο της AST (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ή οξαλοξική τρανσαμινάση, SGOT) προς την ALT (αλανινική αμινοτρανσφεράση ή πυροσταφυλική τρανσαμινάση SGPT) >2. Οι χαρακτηριστικές αυτές τιμές αποδίδονται σε ανεπάρκεια της πυριδοξίνης (βιταμίνης 6, B6) που αποτελεί συνένζυμο για την ενζυμική δραστηριότητα της ALT, και σε αύξηση της μιτοχονδριακής AST.

Τιμές ALT >500 U/L αποκλείουν τη διάγνωση της αλκοολικής ηπατίτιδας. Υψηλότερες τιμές πρέπει να εγείρουν την υποψία ταυτόχρονης με την κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης ιογενούς, ισχαιμικής ή φαρμακευτικής (π.χ από λήψη μεγάλης σχετικά ποσότητας παρακεταμόλης) ηπατίτιδας. Προσοχή απαιτείται σε αυξήσεις των τρανσαμινασών εξωηπατικής προέλευσης (ραβδομύλυση, έμφραγμα του μυοκαρδίου κ.ά.).

Συνυπάρχει αύξηση της IgA, λευκοκυττάρωση με πολυμορφοκυρήνωση (μερικές φορές και σε επίπεδα λευχαιμοειδούς αντίδρασης, >40.000/mm³), αύξηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-reactive protein, CRP) και υπερχολερυθριναιμία (>5 mg/dL) καθ' υπεροχή άμεσου τύπου, που αυξάνει περισσότερο σε συνύπαρξη

νεφρικής ανεπάρκειας ή αιμολυτικής αναιμίας (π.χ. από ερυθροκύτταρα «σαν σπιρούνια», spur-cell). Η γ -GT συχνά (70%) ανευρίσκεται ιδιαίτερα αυξημένη, λόγω ενεργοποίησής της. Επίσης, παρατηρείται μακροκυττάρωση (MCV >100 fL), η οποία οφείλεται σε έλλειψη βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος, τοξικότητα του οινοπνεύματος στα ωριμάζοντα ερυθρά αιμοσφαίρια ή και διαταραχή των λιπιδίων στις μεμβράνες των ερυθρών αιμοσφαιρίων (spur-cell). Συχνά παρατηρείται θρομβοπενία, η οποία οφείλεται σε καταστολή του μυελού λόγω τοξικότητας της αιθυλικής αλκοόλης ή σε παγίδευση των αιμοπεταλίων στη σπληνική δεξαμενή λόγω πυλαίας υπέρτασης και σπληνομεγαλίας (υπερσπληνισμός). Ένζυμα, όπως η διασυλική τρανσφερίνη και η μιτοχονδριακή AST, έχουν προταθεί ως ειδικοί βιοχημικοί δείκτες της αλκοολικής στεατοηπατίτιδας, αλλά δεν έχουν τύχει ευρείας αποδοχής. Μπορεί να συνυπάρχει παράταση του χρόνου προθρομβίνης λόγω ηπατικής ανεπάρκειας, που δεν διορθώνεται με την παρεντερική χορήγηση βιταμίνης K. Επίσης, συχνά συνυπάρχουν υπερουριχαιμία –σε βαριά ηπατική ανεπάρκεια διαπιστώνεται υποουριχαιμία– και υποκαλιαιμία πολυπαραγοντικής αιτιολογίας (έμετοι, αλλά κυρίως τοξική δράση της αιθυλικής αλκοόλης στα ουροφόρα σωληνάρια). Έτσι, σε ασθενείς κυρίως κέλτικης καταγωγής με αυξημένες τιμές φεριτίνης ορού και σιδηροδεσμευτικής ικανότητας απαιτείται διαφορική διάγνωση από την πρωτοπαθή αιμοχρωμάτωση με την αναζήτηση της μεταλλαγής C282T του γονιδίου HFE. Η ταχύτητα καθίζησης μπορεί να είναι αυξημένη λόγω της πολυκλωνικής υπεργαμμασφαιριναιμίας της χρόνιας ηπατικής νόσου. Το ουρικό οξύ του ορού συχνά είναι αυξημένο, αλλά δεν απαιτείται θεραπευτική αντιμετώπιση σε ασυμπτωματικά άτομα (χωρίς ουρική αρθρίτιδα ή νεφρολιθίαση). Οι ορολογικοί δείκτες των ιογενών λοιμώξεων του ήπατος και τα αυτοαντισώματα αποκλείουν συνυπάρχουσες ιογενείς ή αυτοάνοσες ηπατοπάθειες.⁴⁷

Απεικονιστικές Εξετάσεις

Ο απεικονιστικός έλεγχος παρέχει σημαντικές πληροφορίες. Το υπερηχογράφημα του ήπατος δείχνει διάχυτη υπερηχογένεια του ηπατικού παρεγχύματος. Η διήθηση του ηπατικού παρεγχύματος από λίπος μειώνει την πυκνότητά του στη μελέτη με αξονική τομογραφία. Στη μελέτη χωρίς την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού, το ήπαρ είναι διογκωμένο και υπόπυκνο σε σχέση με την

εικόνα που δίνει ο σπλήνας και οι νεφροί. Εξάλλου, οι ενδοηπατικοί κλάδοι της πυλαίας και των ηπατικών φλεβών παρουσιάζονται εμφανέστεροι απ' ό,τι στο φυσιολογικό ήπαρ.

Εστιακή συγκέντρωση λίπους στο ήπαρ παρουσιάζεται απεικονιστικά στην αξονική τομογραφία ως υπόπυκνη περιοχή («ψευδοόγκος») και μπορεί να προκαλέσει σύγχυση με νεόπλασμα του ήπατος (για τη διαφορική διάγνωση χρειάζεται μαγνητική τομογραφία). Μπορεί να συνυπάρχουν απεικονιστικά ευρήματα κίρρωσης του ήπατος (δαντελωτό περίγραμμα, διόγκωση του κερκοφόρου λοβού, πάχυνση του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης, ασκίτης, σπληνομεγαλία, πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις). Στο υπερηχογράφημα με μελέτη Doppler διαπιστώνεται αύξηση της ταχύτητας στην ηπατική αρτηρία ή στη διάμετρό της. Απεικονιστικά, τα ευρήματα είναι όμοια με τα παρατηρούμενα στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος/μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NAFLD/NASH).⁴⁷

Φυσική Πορεία - Πρόγνωση

Η πρόγνωση εξαρτάται κυρίως από τη διακοπή της χρήσης αιθυλικής αλκοόλης. Στους περισσότερους ασθενείς με λιγότερο βαριές μορφές αλκοολικής ηπατίτιδας, που απέχουν από το οινόπνευμα, παρατηρείται κλινική και εργαστηριακή βελτίωση μέσα σε λίγους μήνες. Όμως, συχνά εκδηλώνεται παροδική επιδείνωση της κλινικής κατάστασης, παρά τη διακοπή της χρήσης. Οι ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα παρουσιάζουν θνητότητα 40%. Ακόμη και με την καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση δεν είναι πάντα εφικτή η βελτίωση. Κακούς προγνωστικούς δείκτες αποτελούν η λευκοκυττάρωση, η ίνωση, ο ασκίτης, η εγκεφαλοπάθεια (θνητότητα >50% στους 3 μήνες), η λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια («ηπατονεφρικό σύνδρομο») και η διαταραχή της πηκτικότητας. Η γνωστή προγνωστική ταξινόμηση των κίρρωτικών κατά Child-Turcotte-Pugh χρησιμοποιείται για τη σταδιοποίηση της βαρύτητας της κίρρωσης, αλλά δεν είναι ειδική για την αλκοολική ηπατίτιδα. Έχουν προταθεί διάφορα συστήματα εκτίμησης της βαρύτητας της αλκοολικής ηπατίτιδας (δείκτης Maddrey,³⁰ βαθμολογία Γλασκόβης, βαθμολογία του συστήματος MELD), με σκοπό την καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπισή της με χορήγηση κορτικοειδών. Επιπλέον, η βαθμολογία της Λίλλης (Lille) βοηθά τον κλινικό ιατρό να πιθανολογήσει εάν απαιτείται συνέχιση της αγωγής με τα κορτικοειδή, με την

εκτίμηση της χολερυθρίνης στην πρώτη εβδομάδα της θεραπείας. Τα παραπάνω συστήματα περιλαμβάνουν κοινές εργαστηριακές παραμέτρους (χολερυθρίνη, χρόνος προθρομβίνης, κρεατινίνη, ουρία). Ο δείκτης Maddrey (discriminant function: $4,6 \times$ παράταση του χρόνου προθρομβίνης σε sec + χολερυθρίνη σε mg/dL) είναι ο παλαιότερος και ευρύτερα χρησιμοποιούμενος.⁴⁷

Κλινική εικόνα συνδρόμου στέρησης

1. 24–48 ώρες >48 ώρες
2. Θερμοκρασία Διαταραχή προσανατολισμού
3. Τρόμος Σύγχυση
4. Ταχυκαρδία Υπέρταση
5. Αϋπνία Ταχυκαρδία
6. Ανησυχία Ναυτία
7. Νευρικότητα Έμετοι
8. Επιληψία
9. Ψευδαισθήσεις⁴⁷

Αντιμετώπιση

Η έγκαιρη και οριστική διακοπή της κατανάλωσης αλκοόλ είναι η αποτελεσματικότερη θεραπεία της αλκοολικής ηπατοπάθειας. Ανεξαρτήτως από το στάδιο της νόσου, η αποχή από την κατανάλωση οινοπνεύματος αποτελεί το μόνο θεραπευτικό μέσο ικανό να προλάβει την περαιτέρω εξέλιξη της ηπατικής βλάβης και την πρόοδο προς τα τελικά στάδια της ALD. Η λιπώδης νόσος του ήπατος είναι αναστρέψιμη, ενώ ακόμα και οι ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος φαίνεται να επωφελούνται σε όρους επιβίωσης από την διακοπή. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του αλκοολισμού περιλαμβάνει μια σειρά φαρμακευτικών, ψυχολογικών καθώς και κοινωνικού τύπου παρεμβάσεων, οι οποίες έχουν ως στόχο να τροποποιήσουν τη σχέση του εξαρτημένου ατόμου με το οινόπνευμα επιτυγχάνοντας τελικώς την αποχή από αυτό.⁴⁸

Η θέση των κορτικοειδών στη θεραπεία της αλκοολικής ηπατίτιδας ήταν για πολλά χρόνια αμφιλεγόμενη. Από τις ελεγχόμενες μελέτες που εξέτασαν την αποτελεσματικότητα των κορτικοειδών στην αλκοολική ηπατίτιδα, άλλες έδειξαν

μειωμένη θνητότητα με την αγωγή και άλλες όχι. Από τις τρεις σημαντικές μετα-αναλύσεις, δύο έδειξαν όφελος με τη θεραπεία, ενώ η τρίτη συμπεράνε ότι η θεραπεία με κορτικοειδή μπορεί να είναι ωφέλιμη ή βλαπτική σε διαφορετικές υποομάδες ασθενών με αλκοολική ηπατίτιδα. Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση κατέληξε σε αρνητικό γενικό αποτέλεσμα, ενώ ήταν θετική για τη χρήση κορτικοειδών σε όσους είχαν δείκτη Maddrey >32, ηπατική εγκεφαλοπάθεια ή δείκτη MELD >21. Κορτικοειδή δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με δείκτη Maddrey <32 ή MELD <21, επειδή οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση κορτικοειδών υπερβαίνουν την αναμενόμενη ωφέλεια από τη θεραπεία. Η *βαθμολογία της Γλασκόβης* βοηθά στην πρόγνωση και στη διάκριση των ασθενών με δείκτη Maddrey >32 που θα ωφεληθούν περισσότερο από τη χρήση κορτικοειδών. Τιμές >9 συσχετίζονται με πτωχή πρόγνωση στον 1ο και τον 3ο μήνα. Έτσι, όταν υπάρχει ένδειξη χορήγησης, χορηγούνται κορτικοειδή (πρεδνιζολόνη 40 mg/ ημέρα για 4 εβδομάδες με ή χωρίς προοδευτική μείωση της δόσης σε δύο ακόμη εβδομάδες), εφόσον ο ασθενής δεν παρουσιάζει αιμορραγία πεπτικού ή λοίμωξη. Η πρεδνιζολόνη προτιμάται γιατί δεν χρειάζεται να μεταβολιστεί στο ήπαρ, όπως η πρεδνιζόνη. Πέντε ασθενείς θεραπεύονται για να σωθεί ένας.

Εφόσον δεν υπάρχει ανταπόκριση στη θεραπεία, τα κορτικοειδή διακόπτονται αφού υπερτερούν πλέον οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειές τους. Το 40% των περιπτώσεων αλκοολικής ηπατίτιδας δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με κορτικοειδή. Σε αυτούς τους ασθενείς χρησιμοποιούνται άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις, οι οποίες όμως δεν έχουν επιτύχει σημαντικά αποτελέσματα. Σε ασθενείς με παγκρεατίτιδα, αιμορραγία πεπτικού ή νεφρική ανεπάρκεια δεν έχουν μελετηθεί τα κορτικοειδή. Ο κίνδυνος για εκδήλωση λοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι σημαντικός και απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση. Το γεγονός της αυξημένης τιμής του TNF-α σε ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα οδήγησε στη χρήση της πεντοξυφυλλίνης. Η πεντοξυφυλλίνη είναι αντι-TNF-α παράγοντας, αλλά μπορεί να δρα και με άλλο μηχανισμό γιατί δεν μεταβάλλει τα επίπεδα της συγκεκριμένης κυτταροκίνης στον ορό. Χορηγείται με την εμπορική ονομασία TarontalR δισκία, σε δόση των 400 mg, 3 φορές την ημέρα, για 28 ημέρες.

Το όφελος της θεραπείας αυτής αποδίδεται στην πρόληψη του ηπατονεφρικού συνδρόμου. Σε ασθενείς όπου δεν είναι δυνατή η λήψη κορτικοειδών και σε αυτούς με εκδήλωση λειτουργικής νεφρικής ανεπάρκειας («ηπατονεφρικό σύνδρομο») συνιστάται η χορήγηση πεντοξυφυλλίνης, αν και το φάρμακο θα πρέπει να

δοκιμαστεί περισσότερο. Στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στα κορτικοειδή η πεντοξυφυλλίνη δεν βοηθά. Η συγχορήγηση κορτικοειδών και πεντοξυφυλλίνης μελετάται. Όσον αφορά στην κολχικίνη, υπάρχει ενδιαφέρον σχετικά με την αντινωτική της δράση, αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητά της στην αλκοολική ηπατίτιδα και στην αλκοολική ηπατοπάθεια. Το infliximab (TNF- α παράγοντας) σε συνδυασμό με πρεδνιζολόνη σε ασθενείς με σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα αποδείχθηκε βλαπτικό, λόγω της εκδήλωσης σοβαρών λοιμώξεων, παρά τα αρχικά ελπιδοφόρα αποτελέσματα σε μικρότερες μελέτες. Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα, παρά τις αρχικές αισιόδοξες παρατηρήσεις.

Τέλος, για την προπυλθειουρακίλη δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση, ενώ και τα δεδομένα είναι αμφιλεγόμενα. Για τους λόγους αυτούς δεν συνιστάται η χρήση της για τη θεραπεία της αλκοολικής ηπατίτιδας. Αρχικά, η κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης θεωρήθηκε αντένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος. Σε ασθενείς που εκδηλώνουν τελικό στάδιο ηπατικής ανεπάρκειας μπορεί να επιχειρηθεί μεταμόσχευση ήπατος μετά από αποχή χρήσης αιθυλικής αλκοόλης διάρκειας τουλάχιστον 6 μηνών. Σε αυτό το διάστημα μερικοί ασθενείς θα έχουν πεθάνει, ενώ άλλοι θα έχουν εξαιρεθεί από τη λίστα αναμονής. Έτσι, όσοι δεν έχουν βελτιωθεί στους 3 μήνες της διακοπής της χρήσης αιθυλικής αλκοόλης δεν αναμένεται να βελτιωθούν και αργότερα, οπότε μπορεί να εκτιμηθεί η δυνατότητα διενέργειας μεταμόσχευσης. Η υποτροπή του αλκοολισμού μετά από τη μεταμόσχευση είναι συχνή (8–10%). Σημαντική ασφαλώς είναι και η θεραπευτική αντιμετώπιση των επιπλοκών της νόσου, όπως του συνδρόμου στέρησης αιθυλικής αλκοόλης, της αιμορραγίας πεπτικού, της λοίμωξης, του ασκίτη ή της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Σε ασθενείς με ασκίτη χορηγείται άναλος δίαιτα και διουρητικά, σε ηπατική εγκεφαλοπάθεια χορηγούνται λακτουλόζη και αντιβιοτικά έναντι της ενδογενούς χλωρίδας του εντέρου, ενώ σε ηπατονεφρικό σύνδρομο χορηγούνται λευκωματίνη και αγγειοσυσπαστικά (τερλιπρεσίνη, μιντοντερίνη και οκτρεοτίδη ή νορεπινεφρίνη).

Επίσης, για την πρόληψη αιμορραγίας του ανώτερου πεπτικού χορηγούνται ανταγωνιστές των H₂ υποδοχέων ή της αντλίας πρωτονίων. Οι ασθενείς βρίσκονται σε κατάσταση υπερκαταβολισμού και είναι καχεκτικοί, γεγονός που επιδεινώνει την πρόγνωση. Η καλή σίτιση είναι επιβεβλημένη.

Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν επιρρέπεια σε λοιμώξεις και πρέπει να εξετάζονται συχνά για την παρουσία βακτηριακής λοίμωξης (πνευμονία, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, ουρολοίμωξη) με τις κατάλληλες παρακλινικές εξετάσεις

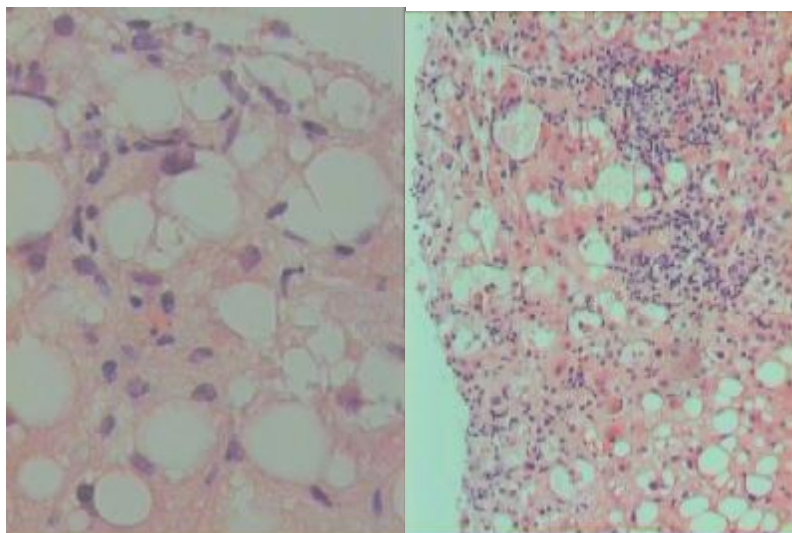
(καλλιέργειες αίματος, ούρων, ασκитικού υγρού, ακτινογραφία θώρακα). Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατοπάθεια και σύνδρομο στέρσης χορηγούνται γλωρομεθαιζόλη (HemineurinR ή DistaneurinR), μιδαζολάμη (DormicumR) ή λοραζεπάμη (TavorR) λόγω βραχείας ημιπεριόδου ζωής. Όταν επικρατούν ψυχωσικές εκδηλώσεις, χορηγούνται νευροληπτικά φάρμακα (αλοπεριδίνη ή «άτυπα», όπως είναι η ολανζαπίνη κ.λπ.). Η χορήγηση μπακλοφένης μακροχρόνια μπορεί να βοηθήσει, χωρίς να παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες.⁴⁷

1.3.4. Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα

Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (Nonalcoholic steatohepatitis NASH) είναι ο όρος που χρησιμοποιείται για να διαφοροποιήσει την ξεχωριστή κλινική οντότητα στην οποία οι ασθενείς δεν έχουν ιστορικό ικανής κατανάλωσης αλκοόλ (τυπικά > 20gr/ημέρα για γυναίκες και >40gr/ημέρα για άνδρες), αλλά τα ευρήματα της ηπατικής βιοψίας είναι χαρακτηριστικά και μπορεί να γίνει διαφορική διάγνωση και να τεκμηριωθεί η ξεχωριστή οντότητα της από την αλκοολική στεατοηπατίτιδα.

Δεν υπάρχουν κλινικά ή εργαστηριακά χαρακτηριστικά που μπορούν να προβλέψουν την εξέλιξη της ηπατικής νόσου σε οποιοδήποτε ασθενή. Ο βαθμός της παχυσαρκίας δεν μεταβάλλει σημαντικά την κλινική πορεία. Υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία ότι η απώλεια βάρους έχει θετικό αντίκτυπο στην ιστολογία του ήπατος. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν απώλεια βάρους μετά από βαριατρική χειρουργική επέμβαση δείχνουν βελτίωση στη φλεγμονή και ίνωση στο ήπαρ στα δύο χρόνια μετά επαναληπτική βιοψία. Αν και είναι πιθανό ότι θα μπορούσε να υπάρχει ένα σφάλμα δειγματοληψίας με τη διαδερμική βιοψία ήπατος, τα αποτελέσματα αυτά είναι ενθαρρυντικά.

Παρά την ιστολογική ομοιότητα μεταξύ NASH και αλκοολικής ηπατικής νόσου, η NASH έχει πολύ καλύτερη πρόγνωση. Περίπου 38 με 50 τοις εκατό των ασθενών με αλκοολική ηπατίτιδα προχωρούν σε κίρρωση σε μια περίοδο επτά ετών, ιδιαίτερα σε εκείνους που συνεχίζουν τη λήψη αλκοόλ.⁴⁹



Απλή στεάτωση
ΕΙΚΟΝΑ 15⁵⁰

Στεατοηπατίτιδα
ΕΙΚΟΝΑ 16⁵⁰

Η NAFLD(Non Alcoholic Fatty Liver Disease)Η Μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος Οδηγεί σε Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH)

Αλκοόλ και NAFLD

- Η πλειονότητα των ασθενών με ALD είναι υπέρβαροι
- Κλινικά στοιχεία NAFLD επιδεινώνουν την εξέλιξη της ALD
- “Μικρή” κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να δρα προστατευτικά έναντι της NAFLD σε παχύσαρκους ασθενείς Dixon, Gastroenterology.

Ο παθολογοανατόμος δεν μπορεί να διακρίνει τη συνεισφορά της NAFLD ή της ALD στην ηπατική βλάβη σε μια βιοψία με στεατοηπατίτιδα.⁵⁰

Η NAFLD χαρακτηρίζεται από μεγάλη συγκέντρωση λίπους στο ήπαρ (στεάτωση). Η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (Non Alcoholic Steato Hepatis) αποτελεί υποσύνολο της NAFLD, όπου η στεάτωση συνυπάρχει με βλάβη των ηπατοκυττάρων και φλεγμονή (στεατοηπατίτιδα). Η NAFLD/NASH σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και το μεταβολικό σύνδρομο (πρωτοπαθής). Σπάνια, οφείλεται σε άλλες παθολογικές ή χειρουργικές καταστάσεις και τη λήψη φαρμάκων (δευτεροπαθής).⁴⁹

Διάγνωση

Το βασικό πρόβλημα είναι ότι δεν υπάρχουν ειδικοί δείκτες ορού που να διακρίνουν τη στεάτωση από τη στεατοηπατίτιδα ή την ίνωση. Η ελαστογραφία ήπατος είναι μία νέα μέθοδος εκτίμησης της ίνωσης όχι όμως της στεάτωσης και της φλεγμονής. Η αξιοπιστία της μεθόδου επηρεάζεται κυρίως από το σωματικό βάρος.

Η βιοψία ήπατος είναι η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση, τον καθορισμό της σοβαρότητας και την πρόγνωση της NAFLD καθώς και η μοναδική εξέταση για τη διαφοροδιάγνωση της απλής στεάτωσης από τη στεατοηπατίτιδα (NASH). Η ύπαρξη στεάτωσης είναι απαραίτητη για τον ορισμό της NAFLD, δηλαδή πρέπει το 5% των ηπατοκυττάρων να περιέχουν σταγονίδια λίπους. Η NASH χαρακτηρίζεται ιστολογικά από συνύπαρξη στεάτωσης, ηπατοκυτταρικής βλάβης (ballooning) και φλεγμονής, με συγκεκριμένη τοπογραφική κατανομή (κεντρολοβιακά).

Χαρακτηριστικά της NASH είναι και τα σωματίδια Mallory-Denk. Όπως σε όλες τις χρόνιες ηπατοπάθειες η ίνωση μπορεί να υπάρχει ή μπορεί να μην έχει εμφανιστεί ακόμη. Η πρώτη απόπειρα δημιουργίας συστήματος ιστολογικής σταδιοποίησης της νόσου έγινε από τον Brunt και τους συνεργάτες του και περιλάμβανε 3 βαθμούς νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας (ανάλογα με το επίπεδο στεάτωσης, φλεγμονής και ballooning) και 4 στάδια ίνωσης. Το παραπάνω σύστημα όμως δεν κάλυπτε όλο το εύρος της NAFLD και δεν μπορούσε να εκτιμήσει την ανταπόκριση στη θεραπεία. Έτσι, δημιουργήθηκε ένα νέο σύστημα σταδιοποίησης, που περιλαμβάνει χαρακτηριστικά ενεργού βλάβης, με ενδεχόμενο διόρθωσης σε σύντομο χρόνο. Το σύστημα αυτό ονομάζεται NAS (NAFLD Activity Score) και αποτελεί το άθροισμα των βαθμών στεάτωσης (0-3), λοβιακής φλεγμονής (0-3) και ballooning (0-2), ενώ δεν συμπεριλαμβάνει την ίνωση.⁴⁹

Επιπλοκές

Οι ηπατικές επιπλοκές της NAFLD/NASH είναι η ίνωση, η κίρρωση και κατά συνέπεια η ηπατική ανεπάρκεια και ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος. Η απλή στεάτωση φαίνεται ότι έχει καλοήγη έκβαση και δεν επηρεάζει σημαντικά τη θνητότητα. Αντίθετα, η NASH οδηγεί στην κίρρωση και η πιθανότητα ύπαρξής της αυξάνεται ανάλογα με την έκφραση των παραγόντων που απαρτίζουν το μεταβολικό σύνδρομο.

Η διάγνωση της NAFLD/NASH είναι κλινικοεργαστηριακή. Ο συνδυασμός των εργαστηριακών εξετάσεων και του ιστορικού του ασθενούς θέτουν την υποψία της νόσου. Οι ασθενείς είναι συνήθως ασυμπτωματικοί, αν και μερικοί από αυτούς αναφέρουν κόπωση ή βάρος στο δεξί υποχόνδριο. Η υποψία της νόσου ξεκινά με τη διαπίστωση παθολογικών τιμών τρανσαμινασών.⁵⁰

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο ΚΙΡΡΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

2.1. Ορισμός της κίρρωσης του ήπατος - παθογενετικός μηχανισμός

Ο ορισμός της κίρρωσης του ήπατος είναι μορφολογικός, καθορίζεται δε αυτή ως μια διάχυτος εξεργασία του ηπατικού παρεγχύματος, που χαρακτηρίζεται από αντικατάσταση της φυσιολογικής από λοβία αποτελούμενης δομής, από όλους που περιβάλλονται από ινώδη ιστό.⁵¹



ΕΙΚΟΝΕΣ 17⁵² & 18⁵³ Η ΚΙΡΡΩΣΗ ΣΤΟ ΗΠΑΡ

Ο παθογενετικός μηχανισμός στις περισσότερες περιπτώσεις μπορεί να περιγραφεί ως εξής: το πρώτο συμβάν είναι η ηπατοκυτταρική νέκρωση που αποτελεί το έναυσμα για την ανάπτυξη ινωδών διαφραγμάτων, αλλά και την αναγέννηση των ηπατοκυττάρων, η οποία παίρνει την μορφή όζων.⁵⁴

2.2. Μορφολογική διάκριση της κίρρωσης του ήπατος

Η κίρρωση μπορεί να διακριθεί με τρεις τρόπους:

Μορφολογικά: α) Μικροοζώδης χαρακτηρίζεται η κίρρωση της οποίας οι όζοι είναι ισομεγέθεις διαμέτρου έως 3 mm 3/12.

β) Μακροοζώδης είναι η κίρρωση της οποίας οι όζοι είναι ανισομεγέθεις διαμέτρου 3mm έως 5cm.

γ) Μικτή.

Η μορφολογική αυτή διάκριση είναι σχετική, δεδομένου ότι η μικροοζώδης μεταπίπτει σε μακροοζώδη και ότι δεν είναι πάντοτε εμφανής στην βιοψία με βελόνα. Γενικά η μακροοζώδη θεωρείται ότι μεταπίπτει συχνά σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.⁵⁴

2.2.1. Ενεργός και ανενεργός κίρρωση

Διάκριση σε ενεργό και ανενεργό κίρρωση. Η ενεργότητα στην κίρρωση καθορίζεται από τον βαθμό και την έκταση της ηπατοκυτταρικής νέκρωσης και φλεγμονώδους διήθησης. Η ενεργότητα είναι μέτρο ουσιαστικά της κίρρωτικής εξεργασίας.

2.2.2. Αιτιολογική διάκριση της κίρρωσης

Η αιτιολογική διάκριση της κίρρωσης βασίζεται στα κύρια αίτια κίρρωσης.⁵⁴ Βέβαια στην αιτιολογική ταξινόμηση των κίρρώσεων δεν έχουν καταλήξει οι επιστήμονες σε διεθνή ομοφωνία. Γι' αυτό το λόγο θα επιχειρηθεί να παρουσιαστεί η αιτιολογική διάκριση αναλυτικά.

1) Αλκοολική κίρρωση του ήπατος ή ατροφική κίρρωση του Laennec. Το αίτιο της είναι φυσικά η χρόνια λήψη οινοπνεύματος. Η ανάπτυξη ή όχι κίρρωσης σε άτομα που κάνουν χρήση οινοπνεύματος είναι κυρίως η συνάρτηση της ημερήσιας ποσότητας οινοπνεύματος που καταναλώνεται: ποσότητες άνω των 40-80gr για 10-15 χρόνια θεωρούνται επικίνδυνες για την ανάπτυξη κίρρωσεως. Οι γυναίκες είναι πιο ευπαθής ομάδα απ' ότι οι άνδρες.^{55, 56, 57, 58}

Ο μηχανισμός της ηπατικής βλάβης δεν είναι απολύτως γνωστός. Βέβαιο είναι ότι το οινόπνευμα προκαλεί αμέσως μετά τη λήψη του, βλάβες στα ηπατικά κύτταρα, κυρίως στα μιτοχόνδρια και στο ενδοπλασματικό δίκτυο, καθώς και διάφορες μεταβολικές διαταραχές στον οργανισμό (γαλακτική οξέωση, υπερουρικαιμία, υπογλυκαιμία κ.λ.π.). Για την ανάπτυξη της ινώσεως και την καταστροφή της αρχιτεκτονικής δομής του ήπατος έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι παράγοντες (διαταραχές μεταβολισμού πρωτεϊνών, λιπών και υδατανθράκων, των οξειδοαναγωγικών λειτουργιών της χημικής και κυτταρικής ανοσίας κ.λ.π.), δεν είναι όμως γνωστή η αναλογική ευθύνη του καθενός από αυτούς στην πρόσκληση της μόνιμης ηπατικής βλάβης.⁵⁵

2) Ιογενής κίρρωση από ηπατίτιδες Β, C και D Οι ασθενείς αναπτύσσουν χρόνια ιογενής ηπατίτιδα, όσοι δεν αποβάλλουν τον ιό με το αμυντικό τους σύστημα. Στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα, παρά την έλλειψη συμπτωμάτων πολλές φορές, η ύπαρξη του ιού εξακολουθεί να προκαλεί ερεθισμό και να καταστρέφει το ήπαρ.

Αποτέλεσμα αυτού είναι η ανάπτυξη ινώδους ιστού μέσα στο ήπαρ. Εάν τα τρία τέταρτα του ήπατος μετατραπούν σε ινώδη ιστό, το ήπαρ δεν είναι πια σε θέση να λειτουργήσει σωστά γιατί έχει αναπτύξει κίρρωση. Επίσης ιογενής κίρρωση μπορεί να υπάρξει και από σύφιλη, τοξοπλάσμάτωση, μελιταιός πυρετός.⁵⁸

3) Κρυπτιγενής κίρρωση ή μετανεκρωτική αποτελεί την κατάληξη πολλών ειδών ηπατικής βλάβης, κυρίως όμως των ηπατιτίδων. Ο όρος αυτός φυλάσσεται για τις περιπτώσεις κίρρωσης αδιευκρίνιστης αιτιολογίας.⁵⁸

4) Χολική κίρρωση από νόσο των χοληφόρων αγγείων⁵⁸ Η χολική κίρρωση προκαλείται από παρατεταμένη απόφραξη των ενδοηπατικών και εξωηπατικών χοληφόρων οδών, συνοδεύεται από διαταραχή της έκκρισης της χολής, καταστροφή του ηπατικού παρεγχύματος και ανάπτυξη ινώσεως. Η χολική κίρρωση διακρίνεται σε πρωτοπαθή, όπου η απόφραξη είναι ενδοηπατική και σε δευτεροπαθή, όπου η απόφραξη είναι εξωηπατική. Τα αίτια της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης είναι χρόνια φλεγμονή και ινώδης απόφραξη των ενδοηπατικών χοληφόρων τριχοειδών, η οποία με την πάροδο του χρόνου (μηνών ή ετών) καταλήγει σε κίρρωση. Ενώ στη δευτεροπαθή χολική κίρρωση τα αίτια της απόφραξης είναι η χολολιθίαση, η χρόνια παγκρεατίτιδα κ.λ.π.¹²

5) Κίρρωση από μεταβολικά νοσήματα, όπως αιμοχρωμάτωση νόσο του Wilson, έλλειψη α₁ αντιθριψίνης, κυστική ίνωση, γαλακτοζαιμίας και άλλων σπάνιων μεταβολικών νόσων.^{54, 58}

6) Καρδιακή κίρρωση⁵⁸ Σε ανεπάρκεια της τριγλώχινας ή συμπιεστική περικαρδίτιδα, στις οποίες η φλεβική πίεση παραμένει υψηλή επί μακρόν, δημιουργείται αύξηση της πίεσης στις ηπατικές φλέβες, υποξία και κεντρολοβιόδης ατροφία ή νέκρωση των ηπατικών κυττάρων. Παράλληλα συμβαίνει ίνωση ιδιαίτερα στην κεντρική φλέβα του λοβίου. Αναγεννητικά οξία σπάνια αναπτύσσονται, γι' αυτό όρος καρδιακή κίρρωση δεν είναι ορθός εφόσον λείπει ένα από τα κριτήρια της κίρρωσης.⁵⁸

7) Κίρρωση από φάρμακα και τοξικές ουσίες^{58,59} Μεγάλος αριθμός χημικών και βιολογικών παραγόντων, μπορεί να προκαλέσει ηπατική βλάβη. Μερικές ηπατοτοξίνες είναι προϊόντα φυτών και μυκήτων, μερικές είναι ορυκτά και πολλές είναι προϊόντα, υποπροϊόντα ή απόβλητα των χημικών και φαρμακευτικών βιομηχανιών. Η μόλυνση του περιβάλλοντος από τοξικά υποπροϊόντα και απόβλητα προκαλεί μεγάλη ανησυχία, αλλά το μέγεθος της ηπατοτοξικής απειλής παραμένει ακαθόριστο. πολλά προϊόντα καθημερινής χρήσης είναι επικίνδυνα για το ήπαρ.

Πολλά φάρμακα, συμπληρώματα διατροφής και άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα με αλόγιστη χρήση γίνονται καταστροφικά για το ήπαρ. Η θέση του ήπατος σαν πύλη προς τους ιστούς από απορροφηθέντες παράγοντες και η συγκέντρωση των ξενοβιοτικών στο ήπαρ μπορεί να συμβάλλει στην ειδική ευπάθεια του.⁵⁵

8) Κώλυμα της φλεβικής αποχέτευσης του ήπατος⁵⁴

2.2.3. Αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση

Η πιο ενδιαφέρουσα από κλινικής άποψη διάκριση της κίρρωσης είναι σε αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη. Μη αντιρροπούμενη χαρακτηρίζεται η κίρρωση η οποία παρουσιάζει μια ή περισσότερες από τις εξής επιπλοκές:

1. Ίκτερο
2. Ηπατική εγκεφαλοπάθεια
3. Ασκίτη
4. Πυλαία Υπέρταση

Αντίθετα κίρρωση αντιρροπούμενη χαρακτηρίζεται αυτή που δεν παρουσιάζει καμία από τις παραπάνω επιπλοκές και είναι κλινικά λανθάνουσα.⁵⁴ Η σοβαρότητα της ηπατικής ανεπάρκειας βαθμολογείται βάσει της κλίμακας Child-Pugh.⁵⁹ (Πίνακας 6)

Πίνακας 6. σοβαρότητα της ηπατικής ανεπάρκειας			
Measure	1 point	2 points	3 points
Total bilirubin, μmol/l (mg/dl)	<34 (<2)	34-50 (2-3)	>50 (>3)
Serum albumin, g/dl	>3.5	2.8-3.5	<2.8
PT INR	<1.7	1.71-2.30	> 2.30
Ascites	None	Mild	Moderate to Severe
Hepatic encephalopathy	None	Grade I-II (or suppressed with medication)	Grade III-IV (or refractory)

2.3. Κλινική εικόνα της κίρρωσης του ήπατος από επιπλοκές

Η κίρρωση παρουσιάζει κλινικές εκδηλώσεις από πολλαπλές επιπλοκές τόσο του ήπατος, όσο και από άλλα συστήματα, που εξαρτώνται από το ήπαρ.

2.3.1. Ίκτερος

Η ανάπτυξη ίκτερου αποτελεί μια μη συχνή επιπλοκή της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας και της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης.⁵⁵ Με τον όρο ίκτερος, εννοούμε το κλινικό εκείνο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από κίτρινη χρώση του σκληρού χιτώνα των οφθαλμών, των βλεννογόνων και του δέρματος από εναπόθεση χολερυθρίνης, αφού αυτή συνδεθεί με την ελαστίνη των ιστών. Ο ίκτερος γίνεται αντιληπτός όταν η χολερυθρίνη ξεπεράσει στο αίμα τα 3mg/100ml και ο άρρωστος εξεταστεί στο φως της ημέρας. Στην κίρρωση υπάρχει βλάβη και στις τρεις φάσεις του μεταβολικού κύκλου της χολερυθρίνης που συμβαίνει στο ήπαρ, δηλαδή της πρόσληψης από το ηπατικό κύτταρο, της σύνδεσης με γλυκουρονίδια και της απέκκρισης στα χοληφόρα τριχοειδή. Αποτέλεσμα αυτής της διαταραχής είναι η δημιουργία χολόστασης, ενώ οι δύο προηγούμενες εξηγούν το λόγο ύπαρξης κάποιου βαθμού υπερχολερυθριναιμίας.⁶⁰

2.3.2. Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Είναι το σύνολο των νευροψυχιατρικών εκδηλώσεων που παρουσιάζουν ασθενείς με οξεία ή χρόνια ηπατικά νοσήματα. Αναφέρεται και ως πυλαιοσυστηματική εγκεφαλοπάθεια, όρος που δείχνει ότι σε αυτούς τους ασθενείς το αίμα της πυλαίας δεν υφίσταται τις μεταβολικές διεργασίες του ήπατος πριν εισέλθει στην συστηματική κυκλοφορία. Η ηπατική εγκεφαλοπαθεία είναι δυνατόν να γίνει κλινικά έκδηλη σε έναν κίρρωτικό ασθενή από την επίδραση ενός από τους εξής παράγοντες:

1. Λοίμωξη
2. Αφυδάτωση

3. Ηλεκτρολυτικές διαταραχές
4. Αιμορραγία του πεπτικού
5. Δυσκοιλιότητα ή κατάχρηση πρωτεϊνών
6. Χειρουργική επέμβαση
7. Αλκοόλ ή κατασταλτικά του ΚΝΣ
8. Υποζία.

2.3.3. Κιρρωτικός ασκίτης

Ασκίτης είναι η άθροιση ελεύθερου υγρού εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας. Τα αίτια ανάπτυξης ασκίτη, πλην της κίρρωσης του ήπατος, μπορούν να διακριθούν σε αυτά που προσβάλλουν το περιτόναιο και σε αυτά που προκαλούν άθροιση ασκίτικου υγρού χωρίς να πάσχει το περιτόναιο.

Η άθροιση του ασκίτικου υγρού μπορεί να γίνει οξέως, όταν ένα εκλυτικό αίτιο δράσει σε ένα ήδη ανεπαρκές ήπαρ. Τέτοια εκλυτικά αίτια μπορεί να είναι η κατάχρηση αλκοόλ, η αιμορραγία ή μια λοίμωξη. Άλλοτε ο ασκίτης μπορεί να εμφανιστεί βαθμιαία χωρίς εκλυτικό αίτιο, οπότε έχει δυσμενή προγνωστική σημασία γιατί δείχνει εξάντληση των ηπατικών εφεδρείων. Στην πρώτη περίπτωση ο ασκίτης μπορεί να είναι αναστρέψιμος μετά την άρση του εκλυτικού αιτίου.⁵⁵

Κατά τη φυσική εξέταση ανευρίσκεται κοιλία διατεταμένη από υγρό στα πλάγια και αέρα στη μέση. Η όψη της κοιλιάς είναι βατραχοειδής, ομφαλός προέχει και παρουσιάζονται κήλες. Η ύπαρξη ελεύθερου υγρού ελέγχεται κυρίως με τη διαδικασία της μετακινούμενης αμβλύτητας. Τέλος είναι δυνατόν να αναπτυχθεί διυδροματική πλευριτική συλλογή, που εντοπίζεται συνήθως δεξιά και οιδήματα των κάτω άκρων. Βασικός τρόπος διαφορικής διάγνωσης των συλλογών του ασκίτικου υγρού είναι η παρακέντηση και εξέταση αυτού.⁵⁵

2.3.4. Πυλαία υπέρταση

Το πυλαίο σύστημα περιλαμβάνει όλες τις φλέβες που συλλέγουν αίμα από το ενδοκοιλιακό τμήμα του πεπτικού σωλήνα, τον σπλήνα, το πάγκρεας και την χοληδόχο κύστη. Η πυλαία φλέβα σχηματίζεται από την άνω μεσεντέριο και την

σπληνική φλέβα, αλλά σε αυτή φέρονται και η κάτω μεσεντέριος και η αριστερά γαστρική.

Ως πυλαία υπέρταση χαρακτηρίζεται συνήθως η αύξηση της πιέσεων στην πυλαία, αλλά πιο σωστά καθορίζεται ως η αύξηση της διαφοράς πιέσεων μεταξύ πυλαίας και κάτω κοίλης.⁵⁴ Ταξινομείται βάσει της εντόπισης της βλάβης ως προς τα κολποειδή του ήπατος.⁵⁹

Στον ασθενή με πυλαία υπέρταση, κατά τη φυσική εξέταση, διαπιστώνεται διάταση των φλεβών του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος με κατεύθυνση ροής του αίματος από τον ομφαλό προς τα έξω, το οποίο είναι συνηθέστερα εμφανές στο επιγάστριο (επίφλεβο με μορφολογία κεφαλής μέδουσας). Επίσης είναι δυνατόν να συνυπάρχει φλεβικό φύσημα κάτωθεν της ξιφοειδούς αποφύσεως.

Πάντοτε διαπιστώνεται σπληνομεγαλία. Η μη ανεύρεση σπληνομεγαλίας έστω και με απεικονιστικές μεθόδους θέτει υπό αμφισβήτηση την διάγνωση της υπέρτασης της πυλαίας. Επί κίρρωσεως και πυλαίας υπέρτασης αναπτύσσεται ασκίτης. Για την ανάδειξη των κιστών του οισοφάγου και του στομάχου γίνεται ενδοσκόπηση. Η μη έγκυρη διάγνωση των κιστών θα εκδηλωθεί συνήθως ως αιματέμεση, και μέλαινα και σπάνια μόνο ως μέλαινας εμετός.⁵⁴ Το σύνδρομο Cruveilhier-Baumgarten αναφέρεται σε ασθενείς με κίρρωση, πυλαία υπέρταση και επανασηραγγοποιηθείσα παραομφαλική φλέβα, που τροφοδοτεί διατεταμένες φλέβες ακτινωτά περίξ του ομφαλού (κεφαλή μέδουσας).⁵⁹

2.4. Κλινικές εκδηλώσεις της κίρρωσης του ήπατος σε άλλα συστήματα

2.4.1. Αιμοποιητικό

Η αναιμία είναι συχνό εύρημα σε κίρρωτικούς ασθενείς, σχετίζεται δε τόσο με τη μειωμένη παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων, όσο και με τη βράχυνση του χρόνου ζωής τους.

Κύριοι παράγοντες παθογενετικοί είναι η απώλεια αίματος από το πεπτικό, η έλλειψη φυλλικού οξέως (ενίοτε και B12), η αιμόλυση και ο υπερσπληνισμός (σπληνομεγαλία). Η κίρρωση εμφανίζει επίσης λευκοπενία και θρομβοπενία.⁵⁴

2.4.2. Ενδοκρινικό σύστημα

α) Υπογοναδισμός και έκπτωση της libido είναι συνήθεις σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Αμφότες οι εκδηλώσεις είναι συχνότερες σε αλκοολικούς κίρρωτικούς. Από την φυσική εξέταση ευρίσκεται γυναικομαστία και ατροφία των όρχεων.

β) Διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης με τη μορφή παθολογικής καμπύλης ανοχής της γλυκόζης βρίσκεται στο 80% των κίρρωτικών.⁵⁴

2.4.3. Αναπνευστικό σύστημα

Το 50% των ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση παρουσιάζουν πτώση του pO₂ σε τιμές 60-70mm/hg, ενίοτε δε και κλινικά παρουσιάζουν έκδηλη κυάνωση. Οι ανευρισκόμενες στους πνεύμονες διαταραχές επί ηπατοκυτταρικής ανεπάρκειας μπορούν να συνοψιστούν στις εξής:

- α) αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις, οι οποίες είναι συνήθως μικροσκοπικές
- β) αγγειοδιαστολή στην πνευμονική κυκλοφορία με κακή ανταπόκριση στην υποξία.
- γ) διαταραχή της σχέσης αερισμού-αιματώσεως.⁵⁴

2.4.4. Καρδιαγγειακό σύστημα

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια είναι η αύξηση της καρδιακής παροχής και η ελάττωση των περιφερικών αντιστάσεων. Κύρια τελικά η δραστική ουσία στην πρόκληση γενικευμένης αγγειοδιαστολής και κατά συνέπεια μείωση των περιφερικών αντιστάσεων θεωρείται το υπερπαραγόμενο NO.⁵⁴

2.4.5. Πεπτικό σύστημα

Χολόλιθοι ανευρίσκονται στο 29% των κίρρωτικών ασθενών. Οι λίθοι αυτοί είναι συνήθως χολερυθρινικοί και είναι ασυμπτωματικοί πιο συχνά από ότι οι χολόλιθοι των μη κίρρωτικών ατόμων.⁵⁴

2.5. Διάγνωση της κίρρωσης

Η διάγνωση της κίρρωσης του ήπατος γίνεται με τέσσερις διαδικασίες :

1. με φυσική εξέταση
2. με εργαστηριακό έλεγχο
3. με απεικονιστικό έλεγχο και
4. με βιοψία.

2.5.1. Φυσική εξέταση

Είναι δυνατόν να βρεθεί ηπατομεγαλία ή και σπληνομεγαλία. Στο δέρμα επίσης μπορεί να παρατηρηθούν αραχνοειδή αγγειώματα, που εντοπίζεται στην περιοχή της άνω κοιλίας και σπάνια κάτω από τη γραμμή που ενώνει τις θηλές των μαστών. Τα αγγειώματα αυτά συνίστανται από ένα κεντρικό αρτηριόλιο από το οποίο ξεκινούν λεπτά αγγεία, τα οποία εξαφανίζονται όταν πιεσθεί το κεντρικό αγγείο. Τα αραχνοειδή αγγειώματα είναι δυνατόν να εξαφανισθούν αν βελτιωθεί η ηπατική λειτουργία ή αν πέσει η αρτηριακή πίεση.⁵⁵

Οι παλάμες του ασθενούς έχουν ερυθρό αντίστοιχα προς το θενάρ και το οπισθενάρ. Σπανιότερα και στις άκρες ή και τις βάσεις των δακτύλων. Οι παλάμες αυτές χαρακτηρίζονται ηπατικές αλλά δεν είναι ειδικές γιατί μπορεί να παρουσιαστούν και στην κύηση, την ρευματοειδή αρθρίτιδα, τον υπερθυρεοειδισμό, σε χρόνιες λευχαιμίες και σε διάφορα χρόνια εμπόρετα. Ένα άλλο μη ειδικό εύρημα είναι και τα λευκά νύχια, πληκτροδακτύλια, διόγκωση παρωτίδων, ίνωση της παλαμιαίας απονευρώσεως που χαρακτηρίζεται ως σύσπαση του Dupuytren.

Εκτός από αυτά τα ευρήματα είναι και αυτά που οφείλονται στις επιπλοκές και αναφέρθηκαν πιο πάνω.⁵⁴

2.5.2. Εργαστηριακός έλεγχος

Οι βιοχημικές και ορολογικές εξετάσεις απλώς δείχνουν την ύπαρξη ηπατικού νοσήματος, όπως συμβαίνει με τις διαταραχές στα ηπατικά ένζυμα ή τον παθολογικό ορολογικό έλεγχο ή είναι ενδεικτικές για την ύπαρξη ηπατικής ανεπάρκειας όπως συμβαίνει όταν υπάρχει υπερχολερυθριναιμία, ή υπολευκωματιναιμία, ή υπεργαμασφαιριναιμία, ή τέλος παράταση του χρόνου προθρομβίνης.⁵⁵

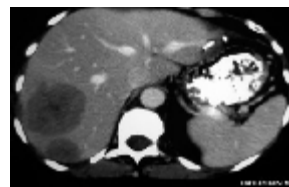
2.5.3. Απεικονιστικός έλεγχος

Η κλασική ακτινομορφολογία στην κίρρωση του ήπατος μας δείχνει την

ανώμαλη και ιβώδη
παρυφή του, αποτέλεσμα
της ίνωσης και
συρρίκνωσης του



EIKONA 19
ΥΠΕΡΗΧΟΣ⁶¹



EIKONA 20
ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ
ΗΠΑΤΟΣ⁶²

ηπατικού παρεγχήματος
ενώ άλλοτε υπάρχει και
λιπώδης εκφύλιση.⁶³ Οι

υπέρηχοι και η *αξονική τομογραφία* έχουν διαγνωστική ακρίβεια 80-90% μόνο σε προχωρημένο στάδιο, αλλά είναι χρήσιμες εξετάσεις για την διαπίστωση επιπλοκών της κίρρωσεως, δηλαδή του ασκίτη, της πυλαίας υπέρτασης και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.⁶³ Είναι ενδιαφέρον να αναφερθεί ότι στους αρρώστους αυτούς, στις εξετάσεις με την μέθοδο του μαγνητικού συντονισμού η αιμοσιδιρίνη, που είναι παραμαγνητική ουσία δημιουργεί, αντίθετα χαμηλό σήμα σε αντίθεση με τους αρρώστους με χρόνιες αναιμίες που υπάρχει έκδηλη αύξηση σκιερότητας.⁶³

2.5.4. Βιοψία

Η διάγνωση της κίρρωσης τίθεται με τη βιοψία του ήπατος. Συγχρόνως με τη βιοψία καθορίζεται ο βαθμός ενεργότητας και μερικές φορές το αίτιο της κίρρωσης.

Η βιοψία αντενδεικνύεται αν υπάρχουν διαταραχές της πήξεως (χρόνος προθρομβίνης παρατεταμένος περισσότερο από 3sec ή αιμοπετάλια λιγότερα από

80.000). Άλλες αντενδείξεις της βιοψίας του ήπατος είναι η ύπαρξη εχινόκοκκου, κύστεως, επιφανειακών αγγειοβρίθων όγκων, ασκίτου υπό τάσιν. Θνησιμότητα από τη βιοψία αναφέρεται 0,01% αλλά αφορά κυρίως τις ομάδες υψηλού κινδύνου.⁵⁴

2.6. Θεραπεία

Ασθενείς με καλώς αντιροπούμενη κίρρωση δεν πρέπει να υποβάλλονται σε ειδική δίαιτα, αλλά πρέπει να απέχουν από το αλκοόλ. Πρέπει επίσης να μην υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις εκτός αν είναι απολύτως αναγκαίες.

Παρακολούθηση των ασθενών κλινική και εργαστηριακή πρέπει να γίνεται για διαπίστωση τυχόν επιπλοκών, γιατί η θεραπεία γίνεται αιτιολογικά όπου γίνεται. Ανά 6 μήνες πρέπει να ελέγχονται με υπέρηχους και α-φετοπρωτεΐνη για πρόιμη διάγνωση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.⁶⁴

Ίαση της κίρρωσης του ήπατος μπορεί να επέλθει μόνο με μεταμόσχευση ήπατος στα προχωρημένα στάδια της ασθένειας. Η μεταμόσχευση ήπατος δεν είναι πανάκια παρόλο που η θνησιμότητα από τέτοια επέμβαση είναι λίγο μεγαλύτερη του 10%. Υπάρχουν κάποιες απόλυτες αντενδείξεις που δεν επιτρέπουν την επέμβαση. Μερικές από αυτές είναι:

1. ενεργός σήψη εκτός του χοληφόρου δένδρου
2. HIV θετικότητα
3. εξωηπατική κακοήθεια
4. προχωρημένη καρδιαγγειακή νόσος
5. βαριά υποξαιμία
6. ενεργός αλκοολισμός
7. βαριές νευρολογικές ένδειες⁵⁵

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗ

3.1. Γενικός καθορισμός και ενέργειες

Ο κίρρωτικός ασθενής έχει ανάγκη της μεγάλης προσοχής του/ της νοσηλευτή/ νοσηλεύτριας, ο/ η οποίος/ α δύναται να πάρει σοβαρές αποφάσεις και να λάβει τα ενδεικνυόμενα μέτρα.

Το βάρος του ασθενούς και η ποσότητα των προσλαμβανόμενων και αποβαλλομένων υγρών πρέπει να μετριοούνται και να καταγράφονται ημερησίως. Η θέση του στην κλίνη πρέπει να ρυθμίζεται με την μέγιστη αναπνευστική επάρκεια η οποία είναι σπουδαία εάν ο ασκίτης είναι εκσεσημασμένος. Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη προφύλαξη μέσω του δέρματος λόγω της παρουσίας του οιδήματος και της σχετικής ακινησίας του ασθενούς.

Η ανάπαυση επιτρέπει στο ήπαρ να αποκατασταθεί, περιορίζει τις απαιτήσεις του οργανισμού και αυξάνει την παροχή αίματος σε αυτό. Επειδή ο ασθενής είναι πλέον ευαίσθητος στις λοιμώξεις, έρχεται η καταβολή προσπαθειών για να προληφθούν τυχόν αναπνευστικές, κυκλοφορικές και αγγειακές διαταραχές. Προβλήματα όπως η πνευμονία, η θρομβοφλεβίτιδα και οι κατακλίσεις δύναται να προληφθούν.

Το μέγεθος της ηπατικής βλάβης και το είδος της θεραπείας αποφασίζονται μετά την μελέτη των εργαστηριακών ευρημάτων. Επειδή το ήπαρ είναι ένα περίπλοκο λειτουργικό όργανο οι εξετάσεις είναι πολλές. Ο ασθενής πρέπει να γνωρίζει γιατί γίνονται αυτές οι εξετάσεις, την σημασία τους γι' αυτόν και πως μπορεί να βοηθήσει. Η σωματική του κατάσταση και η διαύγεια του πνεύματός του καθορίζουν την εξατομικευμένη προσέγγιση του /της νοσηλευτή /τριας.

Η παρεγχυματική λειτουργία του ηπατικού κυττάρου δύναται να αξιολογηθεί δια της εξέτασεως κεφαλίνης (2 έως 4) και θυμόλης (αυξημένη). Η λευκωματίνη του ορού τείνει να πέσει και η σφαιρίνη αυξάνεται, η χοληστεράση του ορού μπορεί να κατέλθει και η SGOT αυξάνεται. Η απεκκριτική λειτουργία του ήπατος ελέγχεται με την ικανότητα του ήπατος να μεταβολίζει την βρωμοσουλφαλείνη. Στην περίπτωση της κίρρωσεως αυτή κατακρατείται. Διεξάγονται εξετάσεις ανιχνεύσεως χολερυθρίνης, για να μετρηθεί η έκκριση χολής ή η κατακράτησή της. Σε ορισμένες

κλινικές η χρήση φωτολαπαροσκόπησης επιτρέπει την άμεση επισκόπηση του ήπατος και χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την βιοψία.⁶⁵

3.2. Γενικά μέτρα αντιμετώπισης σε κίρρωτικούς ασθενείς

3.2.1. Δίαιτα

Σημαντικό μέρος του θεραπευτικού σχήματος είναι η βελτίωση της διατροφής του αρρώστου. Έχουν προταθεί διάφορες πολύ πλούσιες σε πρωτεΐνες (100- 1250) δίαιτες, είναι όμως δυνατό οι άρρωστοι με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια ή με πυλαιοφλεβική αναστόμωση, να εμφανίσουν- μετά από πρωτεϊνική φόρτιση- σημεία πυλαιοσυστηματικής εγκεφαλοπάθειας. Ο κίνδυνος αυτός μπορεί να μειωθεί σε τέτοιους αρρώστους με την ελάττωση της αρχικής προσλήψεως πρωτεΐνης σε 40g την ημέρα, και με αύξηση της, στην συνέχεια, κατά 10g κάθε δύο- τρεις ημέρες. Οι άρρωστοι με ελαφρότερες μορφές ηπατικής ανεπάρκειας μπορούν να ανεχθούν μεγαλύτερα ποσά πρωτεΐνης.⁷¹ Για παράδειγμα: ο κίρρωτικός ασθενής, ο οποίος δεν έχει ασκητή ή οιδήματα και δεν παρουσιάζει σημεία κώματος, πρέπει να λαμβάνει θρεπτική και πλούσια σε πρωτεΐνες δίαιτα συμπληρωμένη με βιταμίνες του συμπλέγματος Β και άλλες, σύμφωνα με τις ενδείξεις (A.C.K.). Λαμβάνοντας υποψιών ότι η καλή διατροφή είναι άκρως σημαντική για τον ασθενή πρέπει να καταβληθεί κάθε προσπάθεια ώστε να πεισθεί ο ασθενής να φάει. Αυτό είναι τόσο σπουδαίο όσο και η λήψη των φαρμάκων του. Συχνά μικρά γεύματα προσλαμβάνονται ευκολότερα από τον ασθενή σε σχέση με τα τρία μεγάλα γεύματα. Πρέπει να ληφθούν υποψιών οι προτιμήσεις του πάσχοντα. Ασθενείς οι οποίοι κάνουν εμετό ή τρέφονται φτωχά για οποιοδήποτε λόγο, μπορούν να τραφούν μέσω σωλήνα με γάλα και αρκετές ποσότητες υδροδιαλυτού αμύλου (DEXTRIN-MALTOSE, DEVIN, κ.τ.λ.). Προς ικανοποίηση των θερμιδικών τους αναγκών. Κονιοποιημένο SUSANA και PROXIMAL μπορούν να δοθούν ως πρωτεϊνικά συμπληρώματα. Ασθενείς με διάρροια και λιπώδη κόπρανα (στεατόρροια) πρέπει να λαμβάνουν παγκρεατίνη ως διαιτητικό συμπλήρωμα για να μπορούν να λάβουν και να απορροφήσουν κανονική δίαιτα.

Ενώ ο κίρρωτικός ασθενής με ασκητή και οιδήματα πρέπει να περιορίσει την ημερήσια του πρόσληψη νατρίου σε 200 με 250mg αλλά και να διατηρήσει μια κανονική πρωτεϊνών, θερμίδων και βιταμινών. Αλατισμένες τροφές, αλατισμένο βούτυρο καθώς και όλες οι συνηθισμένες κονσερβοποιημένες και κατεψυγμένες τροφές πρέπει να αποφεύγονται. Τυποποιημένα υποκατάστατα πρέπει να χορηγηθούν από τον ιατρό π.χ. αυτά τα οποία περιέχουν αμμωνία μπορούν να επιταχύνουν το ηπατικό κώμα. Ελεύθερη χρήση πρέπει να γίνεται του κονιοποιημένου γάλακτος και των γαλακτοκομικών προϊόντων. Εάν η πρόσληψη ύδατος δεν ελέγχεται, ο περιορισμός του άλατος πρέπει να είναι αυστηρότερος, δηλαδή η ημερήσια πρόσληψη ύδατος πρέπει να ελαττωθεί σε 200mg και να χορηγηθούν διουρητικά. Παράλληλα ο κίρρωτικός ασθενής με σημεία επαπειλούμενου ή αρχόμενου κώματος πρέπει να λαμβάνει κατά διαστήματα δίαιτα φτωχή σε πρωτεΐνες ή στερούμενη από πρωτεΐνες ενώ παράλληλα διατηρείται σε υψηλό θερμιδικό επίπεδο καθώς επίσης και η συμπληρωματική χορήγηση βιταμινών και ιόντων (π.χ. υγρό κάλλιο, εάν το κάλλιο του ορού είναι φυσιολογικό ή χαμηλότερο του φυσιολογικού και εάν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική). Μόλις το επιτρέψει η κατάσταση η λήψη πρωτεϊνών πρέπει να αποκατασταθεί στο φυσιολογικό.⁶⁵

3.2.2. Ανάπαυση

Όταν υπάρχουν πυρετός, λοίμωξη, εμφανή συστηματικά συμπτώματα ή επιδείνωση των αποτελεσμάτων των λειτουργικών δοκιμασιών του ήπατος, ενδείκνυται ο κλινοστατισμός του αρρώστου. Η ανάπαυση είναι επίσης χρήσιμη στη θεραπεία του επίμονου ασκίτη.⁶⁶

3.2.3. Οινόπνευμα

Επιβάλλεται η ολοκληρωτική αποχή. Η λήψη έστω και μικρής ποσότητας οινοπνεύματος εκ μέρους του κίρρωτικού αρρώστου είναι δυνατό να επιδεινώσει την κατάσταση της ηπατικής λειτουργίας. Σε περιπτώσεις ελαφράς και μέτριας προχωρημένης κίρρωσεως, η οποία από το οινόπνευμα βελτιώνει σημαντικά την

πενταετή επιβίωση, ενώ είναι συζητήσιμο κατά πόσο επιμηκύνει την επιβίωση αρρώστων με προχωρημένη πυλαιά υπέρταση.⁶⁶

3.2.4. Καταστολή

Ναρκωτικά και κατασταλτικά φάρμακα που μεταβολίζονται από το ήπαρ (π.χ. σεκοβαρβιτάλη, αμοβαρβιτάλη), καθώς και φάρμακα που έχουν σχέση με ενδοηπατική χολοστάση, δεν πρέπει να χορηγούνται. Η επίδραση των παθήσεων του ήπατος στο μεταβολισμό κατασταλτικών, όπως το χλωροδιαζεποξείδιο, η διαζεπάμη, η φαινοβαρβιτάλη και η διφαινυδραμίνη, δεν έχει μελετηθεί πολύ σε ανθρώπους και, γι' αυτό τα τέτοιου είδους φάρμακα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, ιδιαίτερα όταν αντιμετωπίζεται η μακροχρόνια χορήγησή τους. Η αποβολή της παραλδεύδης από τους πνεύμονες είναι σχετικά μικρή και, όταν υπάρχει ηπατοπάθεια δεν μπορεί κανείς να βασιστεί σ' αυτή. Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία, η οξαζεπάμη, ένα ηρεμιστικό – κατευναστικό της ομάδας της βενζοδιαζεπίνης, αποβάλλεται κανονικά σε αρρώστους με κίρρωση και οξεία ιογενή ηπατίτιδα. Στην περίπτωση που η ασφάλεια του θα επιβεβαιωθεί με άλλες εκτεταμένες μελέτες, είναι δυνατό το φάρμακο αυτό να γίνει φάρμακο εκλογής για την καταστολή των αρρώστων με παρεγχυματική ηπατοπάθεια.⁶⁶

3.2.5. Κορτικοστεροειδή

Στην συνηθισμένη κίρρωση δεν ενδείκνυται. Σύμφωνα, πάντως με μια ανακοίνωση της ερευνητικής ομάδας της Κοπεγχάγης, η επιβίωση γυναικών, με αντισταθμιζόμενη μη αλκοολική κίρρωση, ήταν μεγαλύτερη όταν έμπαιναν σε αγωγή με 10- 15 mg πρεδνιζόνης την ημέρα.⁶⁶

3.3. Ασκίτης και οιδήματα

Η ανάπτυξη ασκητή και οιδημάτων είναι αποτέλεσμα αύξησης της πυλαιάς υδροστατικής πίεσης του πλάσματος, άμεσης μετακίνησης της σχηματιζόμενης πρωτεΐνης προς τον ελεύθερο περιτοναϊκό χώρο και μιας καταστάσεως εκσεσημασμένης κατακρατήσεως νατρίου. Η θεραπεία του ασκητή πρέπει να γίνεται με προσοχή και βαθμιαία, γιατί σπάνια είναι απειλητικός για τη ζωή, ενώ η ηλεκτρολυτική διαταραχή, η υποκαλιαιμία ή η ελάττωση του ενδαγγειακού όγκου υγρών, που είναι δυνατό να προκληθούν με την έντονη θεραπεία, μπορεί να οδηγήσουν σε ηπατική εγκεφαλοπάθεια, βαρεία διατάραξη της νεφρικής λειτουργίας, και θάνατο.⁶⁴

3.3.1. Περιορισμός του αλατιού

Αποτελεί το σπουδαιότερο μέτρο στην αρχή δεν πρέπει να επιτρέπονται περισσότερα από 500mg την ημέρα. Μερικές φορές είναι αναγκαίος ο αυστηρός περιορισμός του αλατιού στα 250mg την ημέρα, τέτοιες όμως δίαιτες δεν είναι εύγεστες και είναι φτωχές σε λεύκωμα για να χορηγηθεί αρκετό λεύκωμα, μπορούν να δωθούν πρωτεϊνικά συμπληρώματα μεγάλα μικρής περιεκτικότητας σε νάτριο. Όταν εμφανιστεί διούρηση, μπορεί να επιτραπεί περισσότερο νάτριο (π.χ. 750 – 1000 mg την ημέρα).⁶⁶

3.3.2. Περιορισμός του νερού

Δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε όλους τους αρρώστους, ο περιορισμός όμως στο 1500 ml ή και λιγότερο την ημέρα βοηθά στην πρόληψη της αναπτύξεως υπονατριάμιας από αραίωση σε αρρώστους με επηρεασμένη την κάθαρση του νερού. Η ελάττωση της προσλήψεως υγρών σε λιγότερα από 1000ml την ημέρα ενδείκνυται σε περιπτώσεις σοβαρής υπονατριάμιας από αραίωση ή όταν η κατάσταση εξελίσσεται σε νεφρική κυκλοφορική ανεπάρκεια με ολιγουρία.⁶⁶

3.3.3. Διουρητικά

Μια μέθοδος ελαττώσεως του οιδήματος και του ασκητή είναι η πρόκληση διούρησης. Αυτή προϋποθέτει την ελάττωση της προσλήψεως νατρίου σε 200mg περίπου ημερησίως, περιορισμό των υγρών, εάν το νάτριο του ορού είναι χαμηλό, χορήγηση ενός διουρητικού PEROS όπως HYDRODIURIL και πιθανώς, ενέσεις ενός υδραργυρικού, όπως το MERCURIDRIN. Φυσικά, τη χορήγηση τους μπορεί να επακολουθήσουν πολλές επιπλοκές, με συχνότερες και σοβαρότερες τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Επειδή η ικανότητα απορροφήσεως του ασκίτικου υγρού φαίνεται ότι περιορίζεται στα 700-900ml την ημέρα κάτω από τις καλύτερες συνθήκες, η πολύ έντονη χρήση διουρητικών μπορεί να προκαλέσει μεγάλη ελάττωση του όγκου του ενδαγγειακού υγρού. Οι άρρωστοι που βρίσκονται κάτω από μόνιμη διουρητική αγωγή δεν πρέπει να χάνουν πάνω από 4-5 kg την εβδομάδα.

1.Θειαζιδικά διουρητικά: Είναι συχνά αποτελεσματικά, αλλά η υποκαλιαιμία και η αύξηση της αμμωνίας του αίματος, μετά από τη χορήγηση τους, είναι δυνατό να προκαλέσουν εγκεφαλοπάθεια. Πρέπει να δίνονται με προσοχή, συνήθως μαζί με σπειρονολακτόνη είναι συχνά αποτελεσματικότερη, ως προς την πρόκληση μόνιμης διουρήσεως, από την επίδραση κάθε φαρμάκου χωριστά. Πρόσθετη ωφέλεια από τη συνδυασμένη θεραπεία είναι η προστασία από την υποκαλιαιμία, συμπληρώματα με KCL ενδέχεται να μη χρειαστούν, είναι όμως- σπάνια- δυνατό να αναπτυχθεί υπερκαλιαιμία. Η συνηθισμένη αρχική δοσολογία είναι 500mg χλωρουειαζιδης ή 50mg υδροχλωροειαζιδης την ημέρα

2.Εθακρινικό οξύ και φουροσεμίδη: Είναι ισχυρά διουρητικά με γρήγορη έναρξη δράσεως και μικρή διάρκεια της μέγιστης δραστηριότητάς τους.⁷¹ Το εθακρινικό οξύ (EDECIN) είναι ένα νέο και πολύ ισχυρό διουρητικό το οποίο χορηγείται από το στόμα ή ενδοφλέβια σε δόσεις 50mg ημερησίως και παραπάνω σύμφωνα με τις ενδείξεις. Η φουροσεμίδη (LASIX) σε δόσεις 40 με 80mg ημερησίως είναι επίσης ένα νέο διουρητικό μεγάλης ισχύος. Πολλές φορές είναι και τα δύο μαζί αποτελεσματικά σε κίρρωτικούς αρρώστους με ασκίτη, που δεν ανταποκρίνονται σε άλλα μέτρα, αλλά έχουν περισσότερες πιθανότητες να προκαλέσουν εγκεφαλοπάθεια, από όσες οι θειζίδες. Συχνά παρατηρούνται υποκαλιαιμία, υποχλωραιμική αλκάλωση και ελάττωση του όγκου του εξωκυττάριου υγρού.⁶⁵

3.Σπειρονολακτόνη, (aldactone): Ο αποτελεσματικός αποκλεισμός της αλδοστερόνης στο άπω σωληνάριο επέρχεται μετά από 2-7 ημέρες χορηγήσεως

σπειροχολακτόνης. Η σπειρονολακτόνη ενισχύει σημαντικά τη δράση του εθακρινικού οξέος, της φουροσεμίδης και των θειαζιδών. Η συνηθισμένη αρχική δοσολογία είναι 100-200mg την ημέρα, για να επιτευχθεί άριστη διούρηση ενδέχεται να απαιτηθούν 200-400mg την ημέρα.

4.Τριαμτερένη: Είναι διουρητικό που προκαλεί κατακράτηση καλίου εξασκώντας την επίδραση τους στην θέση ανταλλαγής καλίου- νατρίου. Όταν χρησιμοποιείται μόνο του είναι ασθενές διουρητικό. Συμπληρώματα καλίου δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με αυτό, εκτός αν ελέγχονται συχνά οι πυκνότητες του καλίου στο αίμα.⁶⁶

3.3.4. Κλινοστατισμός

Μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμος στην πρόκληση διουρήσεως σε αρρώστους με επίμονο ασκητή. Μετά την έναρξη της διουρήσεως, μπορεί να επιτραπεί βαθμιαία αύξηση της δραστηριότητας.⁶⁶

3.3.5. Παρακέντηση

Πρέπει να εκτελείται μόνο για διαγνωστικούς σκοπούς (π.χ. όταν υπάρχει υπόνοια κακοήθους ασκητή ή αυτόματης περιτονίτιδας) ή όταν τα συμπτώματα πύεσως από την κοιλιακή διάταση είναι σοβαρά. Το ασκитικό υγρό που αφαιρείται, αποκαθίσταται γρήγορα, μερικές φορές, την αφαίρεση μόλις 1000-1500ml ασκитικού υγρού είναι δυνατό να επακολουθήσει shock, υπόταση και εγκεφαλοπάθεια. Άλλες επιπλοκές είναι η αιμορραγία, η λοίμωξη και η ένδεια λευκωμάτων.⁶⁶

3.3.6. Λευκωματίνη χωρίς αλάτι

Η χορήγηση χαμηλής σε νάτριο λευκωματίνης, σε ποσότητα 25g την ημέρα, για 3-4 ημέρες, είναι μερικές φορές ωφέλιμη, ακόμα και αν δεν υπάρχει πρόβλημα υπολευκωματιναιμίας, Η επίδραση της σπάνια διατηρείται πολύ, μερικές όμως φορές αρχίζει παρατεταμένη διούρηση.⁶⁶

3.3.7 Κορτικοστεροειδή

Είναι δυνατό να χρησιμεύσουν στην αύξηση της καθάρσεως του ελεύθερου νερού, όταν η υπονατρίαμια είναι σοβαρή και ο όγκος του εξωκυττάριου υγρού έντονα αυξημένος. Χρησιμοποιούνται επιπλέον των διουρητικών που αναφέρθηκαν παραπάνω. Χορηγούνται επί 7-10 ημέρες σε σχετικά μεγάλες δόσεις (40-60mg πρεδνιζόνης) και διακόπτονται απότομα. Η κλινική πείρα απ' αυτή τη μορφή θεραπείας είναι σχετικά περιορισμένη.⁶⁶

3.3.8. Πυλαιοφλεβική αναστόμωση

Μπορεί να αποβεί αποτελεσματική χειρουργική θεραπεία του επίμονου ασκητή. Η εγχειρητική όμως θνητότητα είναι μεγάλη (μέχρι 50%), τα κριτήρια της επιλογής των αρρώστων για επέμβαση ασαφή και η συχνότητα προκλήσεως πυλαιοσυστηματικής εγκεφαλοπάθειας μεγάλη - Πρόκειται για κατάσταση αλλοιώσεως του εγκεφαλικού μεταβολισμού, που προκαλείται από τη συγκέντρωση διαφόρων μεταβολικών προϊόντων της εντερικής διασπάσεως των πρωτεϊνών.⁶⁴

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο ΗΠΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΙΡΡΩΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΗ

Το ήπαρ είναι ένας από τους βασικότερους αδένες του ανθρώπινου οργανισμού αν όχι ο βασικότερος και αποτελεί το κέντρο του μεταβολισμού.

Έτσι ο έλεγχος που κάνουμε είναι:

- α) Για την λειτουργία του μεταβολισμού και υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών.
- β) Για την λειτουργία αποκαθαρισμού διαφόρων ουσιών, όπως BSP κ.τ.λ.
- γ) Για την ύπαρξη και προσδιορισμό ενζύμων του αίματος, τρανσαμινάσες, κ.τ.λ. Άλλες εξετάσεις του ήπατος που μπορεί να γίνουν είναι η λαπαροσκόπηση (εισαγωγή ενδοσκοπίου), σπινθηρογράφημα, βιοψία ήπατος.⁶⁷

4.1. Έλεγχος χοληφόρων αγγείων

4.1.1. Χολοκυστογραφία

Με την εξέταση αυτή έχουμε τη σκιαγράφιση της χοληδόχου κύστης ύστερα από την λήψη σκιερής ουσίας (telepaqueosbin) από το στόμα.⁶⁷

4.1.2. Παρακέντηση – Βιοψία Ήπατος

Όπως γνωρίζουμε, το ήπαρ είναι ο μεγαλύτερος αδένας του σώματος. Ανατομικά βρίσκεται μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα στο επάνω μέρος της κοιλίας. Καταλαμβάνει τα $\frac{3}{4}$ του δεξιού υποχόνδριου, τμήμα από το υπογάστριο και επεκτείνεται στο άριστο υποχόνδριο. Το πρόσθιο χείλος του ήπατος είναι κατά μήκος του δεξιού πλευρικού τόξου μέχρι του 7^{ου} ή 8^{ου} αριστερού πλευρικού χόνδρου. Η επάνω επιφάνεια του έρχεται σε σχέση με το διάφραγμα, το δεξιό πνεύμονα και την καρδιά. Η ανατομική αυτή θέση επιβάλλει η παρακέντηση να γίνεται σε φάση εκπνοής για να μην τρωθεί ο πνεύμονας.⁶⁹



ΕΙΚΟΝΑ 21
ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ⁶⁸

Ορισμός: Βιοψία ή παρακέντηση είναι η λήψη ηπατικού ιστού με ειδική βελόνη.⁷⁰

Σκοπός- ενδείξεις: Η παρακέντηση γίνεται με σκοπό να διαγνώσει ηπατική πάθηση με ιστολογική εξέταση (βιοψία) του ηπατικού ιστού σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις που το διαγνωστικό πρόβλημα δεν λύεται με την ολική κλινική και εργαστηριακή έρευνα.⁷⁰

Αντενδείξεις: Η παρακέντηση ήπατος δεν γίνεται:

- Σε αρρώστους με αιμορραγική διάθεση για το φόβο αιμορραγίας.
- Όταν υπάρχει φλεγμονή στην περιοχή που θα γίνει η παρακέντηση ή υποδιαφραγματικό απόστημα για φόβο μόλυνσης, καθώς και σε κύστη εχινόκοκκου ήπατος για τον κίνδυνο ρήξεως της κύστεως και διασποράς του περιεχομένου της.
- Σε μη συνεργάσιμους αρρώστους για την εξασφάλιση απόλυτης ακινησίας κατά τη παρακέντηση και την πρόκληση αιμορραγίας.⁶⁹

Προετοιμασία αρρώστου πριν την παρακέντηση

- Έλεγχος των αιμοπεταλίων⁶⁹
- Μέτρηση χρόνου πήξεως κατά Quik, όχι μεγαλύτερος των 3” του χρόνου μάρτυρα. Αν ο χρόνος πήξεως του αρρώστου είναι μικρότερος των 3” μπορεί να ακολουθήσει ειδική αγωγή, εφόσον είναι ανάγκη να γίνει η παρακέντηση για βιοψία ήπατος. Μέτρηση χρόνου προθρομβίνης και χρόνου ροής καθώς και έλεγχος των γενικών εξετάσεων⁷⁰
- Καθορισμός ομάδας και Rhesus αίματος και δείγμα αίματος για διασταύρωση. Ετοιμάζεται αίμα για να χρησιμοποιηθεί σε περίπτωση τυχόν αιμορραγίας του αρρώστου⁶⁹
- Μέτρηση και αναγραφή σφυγμού, αναπνοής, αρτηριακής πίεσης και χρόνου προθρομβίνης αμέσως πριν από την εξέταση, για να υπάρχει μια βασική γραμμή σύγκρισης με την κατάσταση του αρρώστου μετά τη βιοψία.
- Εξηγήστε τα βήματα διαδικασίας στον άρρωστο και τι πρέπει να κάνει, ώστε και το φόβο του να μειώσετε και την συνεργασία του να εξασφαλίσετε.
- Μην χορηγείτε υγρά ή τροφή στον άρρωστο 4- 8 ώρες πριν από την εξέταση.
- Χορηγήστε κατευναστικά ή αναλγητικά σύμφωνα, με την ιατρική οδηγία.
- Οι άρρωστοι μπορούν να πάρουν τα φάρμακα, που τους χορηγούνται κανονικά.⁷¹

Επιπλοκές

Πιθανές επιπλοκές είναι:

Πόνος για μερικές ημέρες που μπορεί να οφείλεται σε μικρό υποκρανικό (κάψα ήπατος) αιμάτωμα που απορροφάται μόνο του.

Πνευμοθώρακας μικρού βαθμού, χωρίς ιδιαίτερη σημασία, από πιθανή μικρή τρώση του πνεύμονα κατά την παρακέντηση.

Απότομη παροδική υπόταση μετά την αφαίρεση της βελόνας, αγνώστου αιτιολογίας.

Αιμοπεριτόναιο σε τρώση αγγείων του ήπατος και αιμορραγία, που μπορεί να συμβεί σε άρρωστο ανήσυχο ή σε άτομα με διαταραχές πήξεως του αίματος.⁷²

4.1.3. Παρακέντηση κοιλίας

Τα τοιχώματα της κοιλίας εσωτερικά καλύπτονται από το περιτόναιο, το οποίο είναι ο μεγαλύτερος ορογόνος υμένας του σώματος. Το περιτόναιο σχηματίζει κλειστό σάκο στον οποίο βρίσκονται τα περισσότερα όργανα της κοιλίας, ήπαρ, σπλήνας, στομάχι κ.τ.λ. Αποτελείται από δύο πέταλα, το περίτονο και το τοιχικό που επενδύει τα τοιχώματα της κοιλίας και της πυέλου και το περισπλάχνιο που καλύπτει τελείως ή μερικώς τα διάφορα σπλάχνα. Μεταξύ του τοιχικού πετάλου και του οπισθίου τοιχώματος της κοιλίας σχηματίζεται ο οπισθοπεριτοναϊκός χώρος, όπου βρίσκονται οι νεφροί, οι ουρητήρες και τα επινεφρίδια. Τα δύο πέταλα του περιτόναιου εφάπτονται μεταξύ τους. Κατά την κίνηση των σπλάχνων η τριβή τους διευκολύνεται από την παρουσία μικρής ποσότητας υγρού. Το υγρό αυτό σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις μπορεί να αυξηθεί και να αλλάξει η σύνθεσή του.⁷⁰

Ενδείξεις: Κύρια ένδειξη για παρακέντηση κοιλίας αποτελεί η συλλογή σημαντικής ποσότητας υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα, σε περιπτώσεις όπως είναι:

- Κίρρωση ήπατος- ασκίτης
- Φλεγμονή- περιτονίτιδα
- Κακώσεις κοιλίας, σε αιμορραγία από ρήξη ενδοκοιλιακού οργάνου.⁷²

Σκοπός:

- Να αφαιρέσει, όχι περισσότερο από 1-2L κάθε φορά, υγρό που έχει αθροιστεί στην περιτοναϊκή κοιλότητα, ώστε να μειώσει την πίεση που εξασκείται:
 - α) στο διάφραγμα (που εμποδίζει την αναπνοή)
 - β) στο στομάχι (που επιδεινώνει την ανορεξία)
 - γ) στην κοίλη του ομφαλού⁷¹
- Λήψη υγρού για μικροβιολογική, βιοχημική και κυτταρολογική εξέταση.⁶⁹
- Να βοηθήσει στη διάγνωση, ειδικά σε αρρώστους με ανεξήγητο πυρετό, κοιλιακό πόνο και αλλαγές στις συνήθειες του εντέρου.⁷¹
- Έγχυση φαρμάκου- αντιβιοτικά, ραδιοϊσότοπα, κυτταροστατικά. Η έγχυση φαρμάκου, όταν υπάρχει υγρό, γίνεται μετά την εκκενωτική παρακέντηση.⁷²

Επιπλοκές

Αν και οι επιπλοκές στην παρακέντηση κοιλίας είναι σπάνιες, όμως είναι δυνατόν να συμβούν:

- Σε χρόνιες ηπατικές παθήσεις η παρακέντηση μπορεί να επιταχύνει την εμφάνιση ηπατικού κόματος.
- Μπορεί να προκληθεί Shock και υπογκαιμία, αν υγρό από την κυκλοφορία μετακινηθεί στην περιτοναϊκή κοιλότητα για να αναπληρώσει αυτό που αφαιρέθηκε. Αυτός ο κίνδυνος μπορεί να ελαχιστοποιηθεί, αν δεν αφαιρείται πάνω από ένα λίτρο κάθε φορά και αν το υγρό που χάνεται αναπληρώνεται με παρεντερικές χορηγήσεις ανθρώπινης λευκωματίνης.⁷⁰ Εσωτερική αιμορραγία από τρώση οργάνου.
- Μόλυνση περιτοναϊκής κοιλότητας από τη άσηπτη τεχνική.
- Τραυματισμός ουροδόχου κύστεως αν η παρακέντηση γίνει στη μέση γραμμή ή η κύστη είναι γεμάτη, διότι ο άρρωστος δεν ούρησε πριν την έναρξη της.⁶⁹

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ

5.1. Γενικά

Η μεταμόσχευση του ήπατος αποτελεί την πιο δύσκολη και περίπλοκη χειρουργική πράξη σε όλη την ιατρική. Προηγείται ένας ταχύς επανέλεγχος της παρούσας κατάστασης του ασθενή, με στόχο να εξασφαλισθεί η δυνατότητα να αντεπεξέλθει στην βαρεία επέμβαση. Στην επέμβαση μπορεί να απαιτηθεί μεγάλος αριθμός μονάδων αίματος και παραγώγων του. Αφαιρείται το πάσχον ήπαρ και αντικαθίσταται με το μόσχευμα . Η επέμβαση διαρκεί συνήθως γύρω στις 6 ώρες. Μετά το τέλος της , ο ασθενής μεταφέρεται στην μονάδα εντατικής νοσηλείας όπου παραμένει ώσπου να ομαλοποιηθεί η λειτουργία του μοσχεύματος. Στην συνέχεια η νοσηλεία του συνεχίζεται στην κλινική.⁷³

Η μεταμόσχευση ήπατος πάντοτε από κλινικός νεκρό δότη, είναι σήμερα μια αρκετά εκτεταμένη πραγματικότητα και παρά τις μεγάλες και ποικίλες δυσκολίες, γίνεται διαρκώς και συχνότερα ανά τον κόσμο, με τη συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα δημιουργίας ειδικών κέντρων μεταμόσχευσης.⁷¹

Πριν μερικές δεκαετίες, θα ήταν πραγματικά παράλογο επιστημονικά, ακόμα και να σκεφθούμε τη μεταμόσχευση ήπατος. Ακόμα δε πιο πολύ τη χειρουργική αντιμετώπιση μεταβολικών νόσων του οργάνου. Ποιος όμως, μπορεί να αμφισβητήσει σήμερα την πραγματικότητα αυτή, τόσο για το ήπαρ όσο άλλωστε και για το πάγκρεας, εντυπωσιακό πράγματι παράδειγμα αντιμετώπισης ινσουλινοάντοχου τύπου I διαβήτη με εγχείρηση.

Η μεταμόσχευση ήπατος στον πειραματικό τομέα έχει ηλικία σαράντα χρόνων ενώ στον κλινικό έχει συμπληρώσει μόλις τριάντα χρόνια.

Συγκριτικά με τη μεταμόσχευση νεφρού βλέπουμε ότι στην εξέλιξη της μεταμόσχευσης του ήπατος υπήρξε βραδύτητα ή ατολμία ιδιαίτερα στην κλινική αντικατάσταση του οργάνου. Αυτό αποδίδεται σε δύο κύριους λόγους: α) στη μυθολογική κληρονομιά που του αποδίδονταν μυστηριώδεις ικανότητες και β) στην πραγματικά πολυσύνθετη λειτουργία του.

Αυτή πράγματι η γνώση των πολύπλοκων συνθετικών λειτουργικών του οργάνου υπήρξε σημαντική. Η διαταραχή αυτών των λειτουργικών οδηγούσε σε πλήρη αποδιοργάνωση του αρρώστου και σε βέβαιο θάνατο, εάν δε αποκαθίστατο άριστη

λειτουργία αμέσως μετά την απαναιμάτωση του μοσχεύματος. Σ' αυτό άλλωστε οφείλονται τα χαμηλά ποσοστά επιβίωσης του λήπτη ήπατος στην κλινική μεταμόσχευση του οργάνου. Τα πρώτα 15 χρόνια το ποσοστό επιβίωσης ήταν μόλις 15-17%. Το χαμηλό αυτό ποσοστό μιας τόσο πολυσύνθετης χειρουργικής πράξης οφειλόταν και σε άλλους λόγους, πέραν της ιδιαίτερα εξειδικευμένης τεχνικής.

Από αυτούς αναφέρονται οι μέθοδοι συντήρησης και προφύλαξης του ηπατικού κυττάρου κατά την άγονη φάση της ισχαιμίας, σε τέτοιο βαθμό, ώστε να είναι ικανό να επιτελέσει αμέσως μετά την απαναιμάτωσή του, τις συνθετικές του λειτουργίες με προεξέχουσα εκείνη της πήξης.

Η πρώτη πειραματική προσπάθεια έγινε από τον Welch (1955) που επιχείρησε ετεροτοπική μεταμόσχευση ήπατος. Στα επόμενα δύο χρόνια, 13 περιπτώσεις υπήρξαν επιτυχείς. Το 1956 ο Cannon επιχείρησε ορθοτοπική μεταμόσχευση ανεπιτυχώς. Έκτοτε ακολούθησαν πολλές τεχνικές και προσπάθειες χωρίς επιτυχία. Δύο κύριοι λόγοι ήταν υπεύθυνοι: α) η αδυναμία συντήρησης του ήπατος κατά την ανηπατική φάση και επομένως την προφύλαξη κατά το χρόνο της ισχαιμίας και β) η ελλιπής τεχνική, που σε συνδυασμό με το ανοσολογικό φαινόμενο της απόρριψης, που ήταν ιδιαίτερα έντονο σ' αυτό το πειραματικό υλικό (κύνες). Αυτά αποτέλεσαν την τροχοπέδη.⁷⁴

Μόλις το 1958, ο Felxi Moore και ο Thomas Starzl χωριστά, επιχείρησαν σειρά πειραμάτων και εκτέλεσαν μεγάλο αριθμό ορθοτοπικών μεταμοσχεύσεων σε συνδυασμό με διάφορα πειραματικά πρωτόκολλα. Έθεσαν έτσι τις αρχές και σταθεροποίησαν την τεχνική, ώστε οχτώ χρόνια μετά την πρώτη προσπάθεια του Welch να επιχειρήσει ο Starzl την πρώτη ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος στον άνθρωπο, που δεν στέφθηκε με επιτυχία, παρά την ασφαλή συντήρηση του μοσχεύματος μέχρι 3-3,5 ώρες και τη νέα ανοσοκαταστολή για την εποχή εκείνη που συνίστατο σε κορτιζόνη και αζαθειοπρίνη.

Διαπιστώνεται ότι για αγνώστους λόγους, αυτό το ήπαρ- μόσχευμα όχι μόνο δεν απορρίπτεται, αλλά και προστατεύει οποιοδήποτε άλλο όργανο, που ήθελε μεταμοσχευθεί είτε ταυτόχρονα, είτε μετέπειτα, από την απόρριψη, χωρίς τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων..

Στην Ελλάδα το 1965 έγινε προσπάθεια ετεροτοπικής μεταμόσχευσης ήπατος σε κυνα. Το 1972-1975 όμως εγένοντο επιτυχώς σειρά ορθοτοπικών και ετεροτοπικών μεταμοσχεύσεων ήπατος σε χοίρους της οικογένειας Landrace και Largewhite και παράλληλα διάφορα ερευνητικά πρωτόκολλα συντήρησης του οργάνου.

Στην Ελλάδα η πρώτη μεταμόσχευση ήπατος έγινε το 1990 στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο στη Θεσσαλονίκη από τον Α. Αντωνιάδη. Η πρώτη αυτή μεταμόσχευση δεν υπήρξε επιτυχής, αυτό όμως δεν εμπόδισε τη συνέχιση της προσπάθειας, η οποία στέφθηκε με επιτυχία, ώστε να έχουν γίνει μέχρι σήμερα στο κέντρο αυτό 24 επεμβάσεις, μεταξύ των οποίων και σε νήπια κάτω της ηλικίας των 5 ετών, μια των οποίων στέφθηκε με απόλυτη επιτυχία.

Η δεύτερη προσπάθεια έγινε στο Αρεταίειο Νοσοκομείο, ένα μήνα μετά την πρώτη της Θεσσαλονίκης και στέφθηκε με επιτυχία. Έκτοτε έχουν γίνει άλλες επτά περιπτώσεις στο ίδιο κέντρο. Το τρίτο κέντρο είναι του Α' Χειρουργικού Τμήματος το Νοσοκομείο "Ευαγγελισμός". Η πρώτη προσπάθεια έγινε το 1992 και στέφθηκε με επιτυχία, για να ακολουθήσουν δύο επιτυχείς διπλές μεταμοσχεύσεις ήπατος- νεφρού και ήπατος-παγκρέατος, ενώ μέχρι τον Απρίλιο του 1995 έγιναν συνολικά δέκα μεταμοσχεύσεις σε 9 λήπτες, που σημαίνει ότι μεταξύ αυτών ήταν και μια επαναμεταμόσχευση για θρόμβωση της ηπατικής αρτηρίας. Η τελευταία αυτή, ενώ στέφθηκε με επιτυχία όσον αφορά την τεχνική της επαναμεταμόσχευσης, η λήπτρια δεν είχε μακρά επιβίωση.

5.2. Ενδείξεις

Η λίστα για μεταμόσχευση ήπατος διακρίνεται στην *επείγουσα* και στην *χρόνια*. Στην επείγουσα λίστα εντάσσονται οι ασθενείς με κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια, ή εάν το μεταμοσχευμένο ήπαρ δεν λειτουργήσει με επάρκεια. Στην χρόνια λίστα εντάσσονται όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς. Προηγείται ένας λεπτομερής έλεγχος όλων των συστημάτων του οργανισμού. Στόχος είναι να εκτιμηθεί με ακρίβεια η αιτία της ηπατικής βλάβης, η πιθανότητα υποτροπής της στο μόσχευμα, το προσδόκιμο επιβίωσης του ασθενούς, οι συνυπάρχουσες επιπλοκές(πχ. ασκίτης, κίρσοι οισοφάγου κλπ) καθώς και η δυνατότητα του ασθενούς να ανταπεξέλθει στην επέμβαση. Χρήσιμα είναι διάφορα συστήματα εκτίμησης της βαρύτητας της κατάστασης του ασθενούς όπως το Child- Pugh και το MELD score.⁷³

Αυτή η σημαντική νέα θέση αφορά κυρίως αλλαγές, όχι τόσο των ενδείξεων, αλλά και του χρόνου ένταξης στο πρόγραμμα ηπατικής μεταμόσχευσης, προτού δηλαδή ο ασθενής φθάσει στην τελευταία φάση της τελικής νόσου του, όπως π.χ. το

ηπατικό κόμα.

Η αναθεώρηση των ενδείξεων ήλθε σαν φυσική συνέπεια μετά το 1980, όπου με τη χρησιμοποίηση κυρίως της κυκλοσπορίνης είχαμε: 1) την ανάπτυξη περισσότερων κέντρων μεταμόσχευσης και 2) τη σταθερή αύξηση της επιβίωσης των ληπτών, από 35% μέχρι το 1980, πέραν του 80% σήμερα, τον πρώτο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση και 71 % τον τρίτο χρόνο.

Άλλοι βασικοί λόγοι εκτός της ανοσοκαταστολής με κυκλοσπορίνη ήταν: α) η βελτίωση της καθαυτό χειρουργικής τεχνικής, β) η αποφυγή στάσης εντός του δικτύου της πυλαίας φλέβας με τη χρησιμοποίηση φλεβο-φλεβικού bypass. Ο Stoch και συν. (1989) μάλιστα προτείνουν καθετηριασμό της κάτω μεσεντερίου αντί της πυλαίας και γ) η αυστηρή επιλογή των υποψηφίων ληπτών.⁷⁴

Η επιλογή του λήπτη παραμένει ακόμη και σήμερα δύσκολη. Ο Calne με τους συνεργάτες του O'Grady το 1988 και Friend το 1989, υποστηρίζουν ότι η βελτίωση της ετήσιας επιβίωσης σε 69% των τελευταίων 150 περιπτώσεών τους στο Cambridge, οφείλετο περισσότερο στη σμίκρυνση του χρόνου αναμονής των υποψηφίων ληπτών, λόγω έγκαιρης αναγγελίας υποψηφίου δότη, πού έχει άμεση σχέση με τη δραστηριότητα του κέντρου τους. Θα πρέπει να αναφερθεί επίσης ότι η χειρότερη επιβίωση αφορά λήπτες με τελική νόσο, πρωτοπαθή καρκίνο ήπατος, όπου η επιβίωση φθάνει το 38% τον πρώτο χρόνο. Ο λόγος του χαμηλού ποσοστού επιβίωσης οφείλεται στην υποτροπή της νόσου. Τα ίδια χαμηλά ποσοστά δίνει και ο Pichlmayr και οι συνεργάτες του (1984) που αναφέρουν επιβίωση 21% τον πρώτο χρόνο. Αντίθετα η ομάδα Starzl (1989) ανεβάζει το ετήσιο ποσοστό επιβίωσης σε 61 % και το αποδίδει στην αυστηρή επιλογή του λήπτη.⁷⁴

Για την επιλογή του λήπτη απαιτούνται ορισμένες προϋποθέσεις. Θα ήταν περισσότερο κατανοητό για το μέσο αναγνώστη να τεθούν εξ υπαρχής δύο ομάδες προϋποθέσεων:

Στην πρώτη που καθορίζει την τελική επιλογή μεταξύ των ληπτών είναι : α) η ανάγκη μεταμόσχευσης ήπατος β) το επείγον και γ) οι τεχνικές δυνατότητες. Στη δεύτερη προϋπόθεση θα κυριαρχήσουν αυτά κάθε αυτά τα προβλήματα του αρρώστου.

Τα προβλήματα αυτά θα μπορούσαν να ταξινομηθούν εάν αναζητούσαμε από το ιστορικό του αρρώστου:

α) την αιτιολογία της ηπατικής νόσου που οδήγησε τον άρρωστο στον τελικό στάδιο,

β) τη διάρκεια της νόσου,

γ) τις συνοδεύουσες τη νόσο επιπλοκές (όπως ασκίτης, αιμορραγίες από το ανώτερο κυρίως και κατώτερο γαστρεντερικό σωλήνα, οιδήματα, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, κ.ά.),

δ) άλλα συμπτώματα, όπως απώλεια libido και ανικανότητα, κοιλιακό πόνο, κνησμό, αμηνόρροια, διάρροια, απώλεια βάρους, ε) πρόσφατες εγχειρήσεις (που και ποιες) που συσσωρεύουν πρόσθετα ιατρικά προβλήματα και που επίσης επισημαίνονται και αποδέχονται οι υποψήφιοι λήπτες.

Ο έλεγχος είναι λεπτομερής και περιλαμβάνει εξέταση όλων των συστημάτων, όπως οφθαλμών, γαστρεντερικού σωλήνα, κυκλοφοριακού, αναπνευστικού κ.α. Συνήθως επιβάλλεται η εκτέλεση ειδικών εξετάσεων, όπως επί του ίκτερου η ERCP, με ή χωρίς βιοψία, Πλήρης και σχολαστικός ιολογικός έλεγχος είναι αναγκαίος σε καθημερινή βάση.

Οι ενδείξεις έχουν διερευνηθεί και οι αντενδείξεις έχουν περιορισθεί για την ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος (ΟΜΗ), κατά την τελευταία δεκαετία. Αυτό οφείλεται καθαρά σε σημαντικές εξελίξεις στον τομέα αυτό, που επιτρέπουν την αύξηση του αριθμού των ασθενών υψηλού κινδύνου:

α)με συνοδό ανατάξιμη ανεπάρκεια πολλών οργάνων και

β)με θρόμβωση της πυλαίας φλέβας, υπό την προϋπόθεση ότι η άνω μεσεντέριος φλέβα μένει βατή.⁷⁴

Πίνακας 7. Ενδείξεις και αντενδείξεις ΟΜΗ⁷⁴

<p>Ενδείξεις</p> <p>α. Αυτόματη ηπατική εγκεφαλοπάθεια</p> <p>β. Ανίατος ασκίτης</p> <p>γ. Ηπατονεφρικό σύνδρομο</p> <p>δ. Υποτροπιάζουσα αιμορραγία από κίρσους οισοφάγου ή στομάχου, που δεν υπακούει σε συντηρητική αγωγή</p> <p>ε. Υποτροπιάζουσες φλεγμονές, ιδιαίτερα αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα</p> <p>Απόλυτες αντενδείξεις</p> <p>α. Ύπαρξη συστηματικής φλεγμονής εκτός του χοληφόρου δένδρου</p> <p>β. Επίκτητες νόσοι από ανοσοανεπάρκεια</p> <p>γ. Εξωηπατική κακοήθεια</p>
--

- δ. Μη ανατάξιμη ανεπάρκεια πολλών οργάνων
- ε. Μη ανατάξιμη εγκεφαλική κάκωση
- στ . Ανικανότητα μετεγχειρητικής συνεργασίας λήπτη
- ζ. Τεχνικές δυσκολίες

5.3. Κλινική μεταμόσχευση ήπατος

Για την ολοκλήρωση της μεταμόσχευσης του ήπατος απαιτούνται οι ακόλουθοι χρόνοι:

1. Ηπατεκτομή δότη
2. Συντήρηση ήπατος – μοσχεύματος
3. Ηπατεκτομή λήπτη
4. Μεταμόσχευση ήπατος⁷⁴

5.3.1. Επιλογή λήπτη και δότη

Η επιλογή του ζεύγους δότη – λήπτη εξαρτάται από πολλούς παράγοντες.(Πίνακας 8) Για το λήπτη έχουμε ήδη αναφέρει τις ενδείξεις και τις αντενδείξεις που καθορίζουν την ένταξη τους όχι μόνο στη λίστα αναμονής αλλά και στη σειρά προτεραιότητας. Στις ΗΠΑ ακολουθείται η σειρά της UNOS (United Network for Organ Sharing).

Αναφορικά με την επιλογή του δότη πρέπει να υπάρχουν προϋποθέσεις που διαφέρουν για κάθε όργανο που θα αφαιρεθεί. Λόγω όμως της μεγάλης ζήτησης, επιζητείται κάθε υποψήφιος δότης να είναι δότης πολλαπλών οργάνων. Προκειμένου για δότη για μεταμόσχευση ήπατος, πέραν των καθαυτό κλινικών λόγων, η επιλογή του λήπτη που θα πάρει το ήπαρ του συγκεκριμένου δότη εξαρτάται και από τη διάπλαση, δηλαδή το μέγεθος και τις διαστάσεις μεταξύ δότη και λήπτη.

Εάν ακολουθήσουμε την ορολογία, θα μπορούσαμε να ονομάσουμε συμβατότητα μεγέθους τις διαφορές που αφορούν το ύψος, βάρος, διάπλαση θώρακα και φυσική εξέταση του ήπατος του δότη, ενώ στο υποψήφιο λήπτη μπορεί και πρέπει να συμπληρώνεται με CT και MRI.

Μεγάλη σημασία αποδίδεται στην πλευρική γωνία του δότη, συγκριτικά προς εκείνη του λήπτη, στον οποίο θα πρέπει επισημανθεί ιδιαίτερα η ύπαρξη ασκίτη πρόσφατων και παλαιών εσχάρων. Ευρεία πλευρική γωνία και μάλιστα διάταση της κοιλίας από τον ασκίτη, μας παρέχει τη δυνατότητα να τοποθετήσουμε μεγαλύτερο ήπαρ. Αντίθετα επί απόσκιας ασκίτη και μικρής πλευρικής γωνίας θα πρέπει να οδηγηθούμε στην αναζήτηση μικρότερου μεγέθους δότη.

Δεν πρέπει να αγνοείται το γεγονός ότι η επιτυχία μιας ορθοτοπικής μεταμόσχευσης ήπατος εξαρτάται κατ πρώτο και κύριο λόγο από την επιλογή του δότη.⁷⁴

Πίνακας 8. Κριτήρια επιλογής δότη ⁷⁴
<ol style="list-style-type: none"> 1.Μέγεθος λήπτη (size matching) 2.Ομάδα αίματος 3.Πρόσφατη ή απώτερη χρήση αλκοόλ 4.Προηγθείσα ηπατο-χολική νόσος 5.Πνευμονική καρδιακή ανακοπή 6.Κατάσταση αναπνευστικού - αέρια αίματος 7.Ηλικία 8.Παρουσία φλεγμονής 9. Ιστορικό κακοήθειας 10. Επίπεδα τρανσαμινασών και χολερυθρίνης <p><i>Απόλυτες αντενδείξεις για δωρισμό οργάνων</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Υπαρξη εξωεγκεφαλικής νεοπλασίας 2.Ιστορικό AIDS και θετικό HIV 3.Αντιγόνα επιφανείας ηπατίτιδας Β ή θετικά core-αντιγόνα

5.3.2. Μεταμόσχευση ήπατος

Μετά την αφαίρεση του ήπατος ολοκληρώνεται η αιμόσταση των μεγαλύτερων κλάδων, ώστε να είναι περισσότερο ασφαλής.

Κάθε κέντρο ήπατος, κάθε χειρουργός ακολουθεί τη δική του τεχνική, που στις βασικές γραμμές της δεν διαφέρει.

Στη δική μας Μονάδα ακολουθούμε την τεχνική που θα περιγράψουμε και η οποία αποτελείται από πέντε κύριους χρόνους:

α. Πρώτα εκτελείται η ύπερθεν του ήπατος αναστόμωση της κάτω κοίλης φλέβας (ΥΗΚΚ) με συνεχές ράμμα 3/0 ethibond.

β. Συνήθως ακολουθεί η αναστόμωση της πυλαίας φλέβας με συνεχή ραφή και ράμμα 5/0 ethibond. Η αναστόμωση της πυλαίας γίνεται δεύτερη στην περίπτωση που στον λήπτη έχει τοποθετηθεί φλεβο- φλεβικό bypass ώστε αφαιρείται αμέσως ο σωλήνας της πυλαίας. Μετά την ολοκλήρωση και της πυλαίας αφήνεται το αίμα να διαρρεύσει στο ήπαρ. Μέχρις ότου αυτό να λάβει ομοιόμορφο χρώμα. Σημειώνουμε εδώ το χειρισμό μεγάλης σπουδαιότητας που πρέπει να γίνει : ανοίγεται περιοδικά η αγγειοβαλβίδα που έχει τοποθετηθεί στο κάτω τμήμα της κάτω κοίλης 2 – 3 φορές, ώστε κάθε φορά να αποβάλλεται 200-300 αίματος. Αυτό κρίνεται απαραίτητο ώστε να προφυλαχθεί ο καρδιακός μυς, από την μεγάλη ποσότητα καλίου που περιέχεται, στο πρώτο αίμα μετά την επαναιματοση.

γ. Μετά εκτελεί τελικοτελική συνήθως, η αναστόμωση της ηπατικής αρτηρίας, προς την κοινή ηπατική ή κλάδοι του τρίποδα του Haller με ράμμα 5/0 ατραυματικό ethibond.

δ. Οι αγγειακές αναστομώσεις συμπληρώνονται με την εκτέλεση της κάτωθεν του ήπατος κάτω κοίλης φλέβας προς την αντίστοιχη του λήπτη με 3/0 ατραυματικό ράμμα. Μετά αφαιρείται ή συγκλείεται ο σωλήνας που έχει τοποθετηθεί στη σαφηνή και ο λήπτης αποσυνδέεται από το bypass εφόσον υπάρχει.⁷⁴

5.3.3. Άμεση μετεγχειρητική φροντίδα

Η μακρά επιβίωση, άμεση και απώτερη, εξαρτάται ασφαλώς από την εμπειρία και τον εξοπλισμό της Μονάδας Μεταμοσχεύσεων Οργάνων (ΜΜΟ), τη συνδρομή της ΜΕΘ και την παρακολούθηση μετά την έξοδο.

Θα ξέφευγε από το σκοπό του βιβλίου αυτού η σχολαστική ανάλυση διαφόρων επιμέρους παραγόντων, αλλά κρίνεται σκόπιμο να αναφερθεί από τι εξαρτάται η

καλή άμεση φροντίδα και τι πρέπει να προσεχθεί: α) η αιμοδυναμική σταθερότητα, β) η φροντίδα του αναπνευστικού, γ) το ισοζύγιο των ηλεκτρολυτών και η τιμή και διακύμανση του σακχάρου.⁷⁴

5.3.4. Η σταθεροποίηση της ηπατικής λειτουργίας

Αυτή αποτελεί τη βάση για την επιβίωση αρρώστου που υπέστη τόσο βαριά και πολύπλοκη επέμβαση για την αντιμετώπιση του τελικού σταδίου της ηπατικής νόσου. Η ηπατική λειτουργία σε καλά συντηρημένο ήπαρ και με άψογη τεχνική αρχίζει από τη στιγμή που το ήπαρ επαναιματώνεται στο χειρουργικό τραπέζι και συνεχίζεται στη ΜΜΟ με την καθημερινή παρακολούθηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων, της καλής νεφρικής λειτουργίας, την επανεμφάνιση φυσιολογικής πήξης, θερμοκρασίας του σώματος, της σταθεροποίησης των αερίων του αίματος, της ρύθμισης του μεταβολισμού της γλυκόζης και της επαρκούς παραγωγής χολής. Άμεσα, όλα αυτά εξαρτώνται από την υφή και τόνο του ήπατος μετά την επαναιμάτωση και μάλιστα αφού ολοκληρωθεί και η αρτηριακή αναστόμωση. Τα κριτήρια καλής ηπατικής λειτουργίας κατά την ομάδα του Starzl αναφέρονται στον Πίνακα 9.⁷⁴

Πίνακας 9 ⁷⁴
Άμεσα κριτήρια καλής ηπατικής λειτουργίας
<p>α. Σταθερή βελτίωση πήξης</p> <p>β. Ικανή ποσότητα χολής και ανάλογο χρώμα κοπράνων</p> <p>γ. Αιμοδυναμική σταθερότητα</p> <p>δ. Αφύπνιση μετά την αναισθησία</p> <p>ε. Καλή νεφρική λειτουργία</p>

5.3.5. Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

Πίνακας 10 ⁷⁴
Ανοσοκατασταλτικό σχήμα ΜΜΟ Ευαγγελισμού
<p><i>Προεγχειρητικά</i></p> <p>Cy A: 3-5 mg/kg peros, 12 ώρες</p> <p><i>Διεγχειρητικά:</i></p> <p>S. Medrol: 1 gr iv</p> <p>CyA: 2-3 mg/kg iv</p> <p><i>Μετεγχειρητικά:</i></p> <p><i>1η μέρα:</i></p> <p>α. SM 50 mg iv μείωση ανά ημέρα κατά 10mg και διακοπή</p> <p>β. SK 1 gr*2 iv ημερησίως επί 3 ημέρες και διακοπή</p> <p>γ. Prezolone 50 mg iv μείωση ανά 5 mg την ημέρα μέχρι 10 mg και διατήρηση peros.</p> <p>Χορηγούνται επίσης προεγχειρητικά τα αντιβιοτικά Ciproxin + Ampicillin και μετεγχειρητικά Flagyl.</p>

Για αποτροπή της απόρριψης του μοσχεύματος χρησιμοποιούνται τα διάφορα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, που χορηγούνται σε διάφορα σχήματα.

Ένα θεραπευτικό ανοσοκατασταλτικό σχήμα που χρησιμοποιείται στο Νοσοκομείο Ευαγγελισμό αναφέρεται στον Πίνακα 10.

Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι:

α) κορτικοστεροειδή,

β) κυκλοσπορίνη,

γ) αζαθειοπρίνη,

δ) πολυκλωνικά και μονοκλωνικά αντισώματα και

ε) FK 506 τα οποία είναι νέα ανοσοκατασταλτικά και έχουν χρησιμοποιηθεί στον πειραματικό τομέα και έχουν εφαρμοστεί και στον άνθρωπο.⁷⁴

5.3.6. Μετεγχειρητικές επιπλοκές

Παρά τη μεγάλη εξέλιξη της χειρουργική τεχνικής και της αναισθησίας, οι μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι ιδιαίτερα συχνές και με μεγάλη διακύμανση, που κυμαίνεται από 14% έως 55%.⁷⁴ Η ΜΗ αποτελεί μια από τις μεγαλύτερες, δυσκολότερες και χρονοβόρες εγχειρήσεις στον άνθρωπο. Μετά λοιπόν από μια τόσο μεγάλη επέμβαση, η συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών είναι αυξημένη. Τα μεγάλα προβλήματα που δημιουργούνται είναι τα εξής:

I. Πρωτοπαθής μη λειτουργία του μοσχεύματος (1η-2η ημέρα).

II. Λοιμώξεις (3η-14η ημέρα, και μετά τη 14η).

III. Απόρριψη (5-10^η μέρα)

Οι πρώτες εκδηλώσεις και των τριών είναι παρόμοιες: σκληρό, ευαίσθητο ήπαρ, προοδευτική επίταση του ικτέρου, πυρετός και λευκοκυττάρωση. Η μετεγχειρητική αιμορραγία παρουσιάζεται σχεδόν στις περισσότερες μεταμοσχεύσεις ήπατος. Η βαρύτητά της ελέγχεται με τον αιματοκρίτη/αιμοσφαιρίνη και την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς.

Η θρόμβωση της ηπατικής αρτηρίας αποτελεί πολύ σοβαρή επιπλοκή που εφόσον δεν αντιμετωπισθεί με επαναμεταμόσχευση, είναι θανατηφόρος. Η αρτηριακή υπέρταση πρέπει να ελέγχεται άμεσα δεδομένου ότι μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλική αιμορραγία.

Οι λοιμώξεις είναι από τα σημαντικότερα προβλήματα και παραμένουν οι συχνότερες αιτίες θνητότητας μετεγχειρητικά. Οι περισσότερες εμφανίζονται τους πρώτους δύο μήνες μετά τη μεταμόσχευση και κατά κανόνα είναι ιογενείς και μυκητιασικές. Η *Candida* και ο *Aspergillus* είναι τα συνηθέστερα αίτια των μυκητιασικών λοιμώξεων. Στην πρώτη περίπτωση, η κλινική εικόνα είναι συνήθως ήπια και ανταποκρίνεται στη θεραπεία ενώ στη δεύτερη είναι σχεδόν πάντα θανατηφόρα. Από τους ιούς, ο Cytomegalovirus (CMV) και ο Epstein-Barr είναι οι συνηθέστεροι.

Υπεροξεία απόρριψη του μοσχεύματος είναι πολύ σπάνια. Η κλινική υποψία τίθεται σε κάθε ασθενή που 48-72 ώρες μετά τη ΜΗ εμφανίζει ραγδαία επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας με αύξηση του χρόνου προθρομβίνης, της χολερυθρίνης και των ηπατικών ενζύμων. Η διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνει από την ισχαιμική βλάβη του μοσχεύματος. Αποτελεί βαριά κατάσταση για την οποία πολλές φορές η επαναμεταμόσχευση αποτελεί τη μοναδική προσέγγιση.⁷⁵

Οξεία κυτταρική απόρριψη έχουμε τη 10η-14η μετεγχειρητική ημέρα με αύξηση των ενζύμων και μικρή πυρετική κίνηση. Η διάγνωση τίθεται με βιοψία του μοσχεύματος. Η χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοειδών παρεντερικά και τα μονοκλωνικά αντισώματα ΟΚΤ3 συνιστούν την πλέον ενδεδειγμένη αντιμετώπιση. Η αναμόλυνση του μοσχεύματος με τον ιό της ηπατίτιδας Β, όπως ήδη αναφέραμε, είναι αιτία υποτροπής της ηπατίτιδας με ταχεία εξέλιξη προς κίρρωση και ινωποιού χολοστατικής ηπατίτιδας. Η πρόληψη της υποτροπής της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β επιτυγχάνεται με χορήγηση υπερανόσου σφαιρίνης (HBg) και λαμβουτίνης - διπιβαλικής αντεφοβίρης. Στις περιπτώσεις χρόνιας ηπατίτιδας C η αναμόλυνση του μοσχεύματος συνοδεύεται με μάλλον αργή εξέλιξη. Δεν κατέστη δυνατή η πρόληψη της ηπατίτιδας C μετά από συνδυασμένη χορήγηση ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης.

Μετά από την επιτυχή μεταμόσχευση και την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο, καθοριστικό ρόλο στην απώτερη έκβαση έχει η συστηματική παρακολούθηση για την έγκαιρη διάγνωση των προβλημάτων.

Γενικά απαιτούνται μέτρα πρόληψης ή αντιμετώπισης της παχυσαρκίας, του σακχαρώδη διαβήτη, της αρτηριακής υπέρτασης, της υπερλιπιδαιμίας και αθηροσκλήρωσης, της οστεοδυστροφίας, της ανάπτυξης νεοπλασμάτων και η χρήση προφυλακτικής αγωγής με αντιβιοτικά και ανοσοκαταστολή. Η εμφάνιση νευροψυχιατρικών διαταραχών είναι συχνή μετά τη μεταμόσχευση. Συνήθως είναι αναστρέψιμες με την κατάλληλη αγωγή.⁷⁵

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο Η ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΣΤΙΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΙΡΡΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

6.1. Εισαγωγή

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 30 ετών, ο Αμερικανικός Σύνδεσμος Νοσηλευτών (American Nurses Association) διαμόρφωσε μια πλειάδα πρότυπων νοσηλευτικής πρακτικής. Αυτά τα πρότυπα, καθώς και η κοινωνική αποστολή του ANA (2003) θεωρούνται εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη νοσηλευτική πρακτική στις ΗΠΑ.

Στη νοσηλευτική πρακτική, οι νοσηλευτικές ενέργειες χαρακτηρίζονται ως *ανεξάρτητες, αλληλεξαρτώμενες και εξαρτώμενες* (ANA). **Ανεξάρτητες ενέργειες** είναι εκείνες που οι νοσηλευτές εκτελούν οι ίδιοι ή αναθέτουν σε άλλους βασιζόμενοι στην εκπαίδευση και στις δεξιότητές τους. Παραδείγματα αποτελούν η αξιολόγηση, η ανάλυση, η νοσηλευτική διάγνωση, ο σχεδιασμός φροντίδας, η εφαρμογή και η εκτίμηση αποτελεσμάτων. **Αλληλεξαρτώμενες** είναι εκείνες που επικαλύπτονται από τις δραστηριότητες άλλων μελών της διεπιστημονικής ομάδας, όπως ιατρούς, κοινωνικούς λειτουργούς, διαιτολόγους, φυσιοθεραπευτές, λογοθεραπευτές και εργοθεραπευτές, και ο σχεδιασμός και η εφαρμογή τους απαιτεί τη συνεργασία μαζί τους. **Εξαρτώμενες** ονομάζονται εκείνες οι ενέργειες που ανατίθενται από τους ιατρούς και εκτελούνται από τους νοσηλευτές. Η τελευταία αυτή κατηγορία περιλαμβάνει χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής ή θεραπευτικών παρεμβάσεων κατόπιν ιατρικής οδηγίας. Η νοσηλευτική διεργασία, ένας όρος που εισήχθη για πρώτη φορά το 1967 από τους Yura και Walsh (1988) και στη συνέχεια υιοθετήθηκε από τον ANA (2004), περικλείει όλες τις παραπάνω κατηγορίες νοσηλευτικών ενεργειών, που εκτελούνται προς όφελος των ασθενών. Η νοσηλευτική διεργασία αποτελεί το μέσο με το οποίο οι νοσηλευτές μπορούν να τεκμηριώσουν και να καταδείξουν την αποτελεσματικότητα και την υπευθυνότητα των ενεργειών τους, κατά την παροχή νοσηλευτικής φροντίδας στους ασθενείς τους.

Ως **νοσηλευτική διεργασία** ορίζεται ο συστηματικός τρόπος επιστημονικής τεκμηρίωσης, και χρησιμοποιείται για τη διάγνωση και αντιμετώπιση των ανθρώπινων αντιδράσεων σε δυνητικά και πραγματικά προβλήματα. Όπως και το

λειτουργικό πλαίσιο της νοσηλευτικής πρακτικής, η νοσηλευτική διεργασία είναι το όχημα μέσω του οποίου ο νοσηλευτής εφαρμόζει τις γνώσεις και αξιοποιεί τις δεξιότητές του με έναν συστηματικό και επικεντρωμένο σε σκοπούς τρόπο, για την επίτευξη των επιθυμητών εκβάσεων σε έναν ασθενή. Με τη νοσηλευτική διεργασία ο νοσηλευτής προσεγγίζει και ανταποκρίνεται στις κλινικές καταστάσεις με συστηματικό και οργανωμένο τρόπο, χρησιμοποιώντας στοχευμένη και δημιουργική σκέψη. Αυτού του είδους η προσέγγιση οδηγεί σε αποφυγή νοσηλευτικών παρεμβάσεων βασισμένων στη μίμηση («Έτσι το κάνουν οι άλλοι»), στη διαίσθηση («Αυτός φαίνεται να είναι ένας καλός τρόπος να το κάνεις») και στην παράδοση («Εμείς έτσι το κάναμε πάντα»).

Η **σχέση νοσηλευτή-ασθενούς** αποτελεί το μέσο για την εφαρμογή της νοσηλευτικής διεργασίας. Η σχέση αυτή είναι ο μηχανισμός μέσω του οποίου ο νοσηλευτής συνεργάζεται με τον ασθενή για την παροχή της καλύτερης δυνατής φροντίδας. Τρεις προϋποθέσεις είναι απαραίτητες για μια επιτυχημένη σχέση μεταξύ νοσηλευτή και ασθενή: 1) η αυθεντικότητα, η ικανότητα κατανόησης των συναισθημάτων κάποιου και η ειλικρίνεια, 2) ο σεβασμός και η αποδοχή του άλλου χωρίς στερεότυπα και 3) η επιθυμία για κατανόηση και συναίσθηση. Αποτελεσματικές σχέσεις νοσηλευτών και ασθενών μπορούν να αναπτυχθούν όταν ο νοσηλευτής είναι πρόθυμος να αποδεχθεί τις προσωπικές του αξίες, προκαταλήψεις, δυνατότητες και όρια. Οι νοσηλευτές θα πρέπει να στοχεύουν στην εξέλιξη και στον προσδιορισμό των κινήτρων και αισθημάτων τους μέσα από την εμπειρία και τις σχέσεις τους με τους άλλους. Χάρη στην επιστημονική κατάρτιση του σύγχρονου νοσηλευτή η θεραπεία του ασθενούς εξατομικεύεται και προάγεται η καλύτερη δυνατή θεραπεία και δίνεται έμφαση στην καλύτερη ποιότητα ζωής στο νοσοκομείο ή κατά τη διάρκεια της ασθένειάς του, γεγονός που επιτυγχάνεται χάρη στην εκπαίδευση του ασθενούς από το νοσηλευτή.

6.2. Υποστηρικτική θεραπεία στις ηπατίτιδες

Η θεραπεία για την ηπατίτιδα είναι κυρίως υποστηρικτική, ανεξάρτητα από την αιτία της. Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας είναι η ανάπαυση, η επαρκής θρέψη, η σωστή διατροφή και η αποφυγή του αλκοόλ. Λίγοι ασθενείς χρειάζονται

νοσηλεία, η οποία είναι απαραίτητη κυρίως σε ασθενείς με κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια.

Η συνιστώμενη διατροφή για ασθενείς με ηπατίτιδα είναι μια χαμηλή σε λιπαρά, υψηλής θερμιδικής αξίας δίαιτα, με ένα μεγάλο μέρος των θερμίδων να προέρχονται από σύνθετους υδατάνθρακες, όπως δημητριακά ολικής άλεσης, φρούτα και λαχανικά. Ανάλογα με το επίπεδο της ηπατικής δυσλειτουργίας, μπορεί επίσης να συνιστάται η αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών. Πλούσιες πηγές πρωτεϊνών με χαμηλότερη συγκέντρωση σε λιπαρά είναι τροφές, όπως τα ασπράδια των αυγών, το ψάρι, τα φασόλια και τα χωρίς λιπαρά γαλακτοκομικά προϊόντα. Το αλκοόλ και άλλοι παράγοντες τοξικοί για το ήπαρ θα πρέπει ν' αποφεύγονται.

Επειδή η κόπωση μπορεί να είναι σύνηθες παράπονο για τους ασθενείς με ηπατίτιδα, προγραμματισμένες περίοδοι ανάπαυσης καθ' όλη την ημέρα είναι απαραίτητες. Παρά το γεγονός ότι η δραστηριότητα περιορίζεται συνήθως κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της ηπατίτιδας, η ξεκούραση στο κρεβάτι σπάνια ενδείκνυται. Η έντονη δραστηριότητα αποθαρρύνεται, αλλά, καθώς η διαδικασία επούλωσης προχωρά, μπορεί σταδιακά ν' αναληφθεί.⁷⁶

6.3. Νοσηλευτική αντιμετώπιση στις ηπατίτιδες

Η νοσηλευτική φροντίδα για τους ασθενείς με ηπατίτιδα περιλαμβάνει υποστηρικτικά μέτρα και εκπαίδευση. Οι περισσότεροι ασθενείς με ηπατίτιδα δεν νοσηλεύονται, αλλά δέχονται φροντίδα στο σπίτι τους. Εκείνοι που χρειάζονται εισαγωγή στο νοσοκομείο είναι άτομα με κεραυνοβόλο ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατίτιδα που έχει εξελιχθεί σε κίρρωση, καρκίνο του ήπατος ή ηπατική ανεπάρκεια.

6.3.1. Προαγωγή υγείας

Η εκπαίδευση και ενημέρωση του πληθυσμού αναφορικά με την πρόληψη και τη μείωση του ρυθμού εξάπλωσης της ιογενούς ηπατίτιδας αποτελεί πρωταρχική ευθύνη των νοσηλευτών. Για όλους τους τύπους ιογενούς ηπατίτιδας, αλλά κυρίως για τις ηπατίτιδες HAV και HEV, η καλή υγιεινή των χεριών μετά τη χρήση της

τουαλέτας και πριν από το χειρισμό τροφίμων, είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη της μετάδοσης. Επειδή πολλοί τύποι ηπατίτιδας μπορεί να εξαπλωθούν μέσω της σεξουαλικής δραστηριότητας, η εκπαίδευση θα πρέπει να περιλαμβάνει την προτροπή των ασθενών να χρησιμοποιούν ασφαλέστερες σεξουαλικές πρακτικές, συμπεριλαμβανομένων των προστατευτικών φραγμών (προφυλακτικά), της αποχής και της μονογαμίας. Υπάρχει υψηλός κίνδυνος μετάδοσης ιογενούς ηπατίτιδας μέσω κοινόχρηστων βελονών. Κάποιες κοινότητες συμμετέχουν σ' ένα πρόγραμμα ανταλλαγής βελονών, για το οποίο οι χρησιμοποιημένες βελόνες μπορούν ν' ανταλλαγούν με αποστειρωμένες, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο μετάδοσης της ιογενούς ηπατίτιδας και HIV.

Οι νοσηλευτές παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενημέρωση του κοινού σχετικά με τους εμβολιασμούς για ηπατίτιδα HAV και HBV. Όλοι όσοι ανήκουν σε ομάδες μέτριου και υψηλού κινδύνου θα πρέπει να ενθαρρύνονται να εμβολιαστούν. Πολλές δημόσιες υπηρεσίες υγείας προσφέρουν αυτά τα εμβόλια με μειωμένο κόστος ή δωρεάν σε άτομα που διατρέχουν κίνδυνο. Η προφύλαξη μετά την έκθεση είναι διαθέσιμη για άτομα με γνωστή ή πιθανή έκθεση σε HAV και HBV.⁷⁶

6.3.2. Εκτίμηση

Κύρια νοσηλευτική ευθύνη αποτελεί η αξιολόγηση τόσο των σωματικών όσο και των συναισθηματικών αποκρίσεων του ασθενούς στην ηπατίτιδα και η προσπάθεια προσδιορισμού των ελέγχιμων πηγών μετάδοσης, εάν ο ασθενής έχει ιογενή ηπατίτιδα. Η αξιολόγηση θα πρέπει να βασίζεται στο ιστορικό εκδηλώσεων που σχετίζονται με την ηπατίτιδα, όπως παράπονα για ανορεξία, ναυτία, έμετο, κοιλιακό πόνο και κόπωση. Τα παράπονα μπορεί να περιλαμβάνουν επίσης πόνο των μυών ή των αρθρώσεων, ενώ οι ασθενείς με ηπατίτιδα μπορεί να παρατηρήσουν ότι οι κενώσεις τους γίνονται ωχρές ή σχεδόν λευκές. Αυτό οφείλεται στην ενδοηπατική απόφραξη της ροής της χολής στο δωδεκαδάκτυλο. Αντίστροφα, τα ούρα τους μπορεί να γίνουν σκούρα για τον ίδιο λόγο. Είναι σημαντικό να εκτιμηθούν η έναρξη και η διάρκεια των συμπτωμάτων στην προσπάθεια παροχής βοήθειας στους ασθενείς να προσδιορίσουν αιτία έκθεσής τους στην ηπατίτιδα. Το ιστορικό θα πρέπει να περιλαμβάνει ερωτήσεις σχετικά με τις σεξουαλικές πρακτικές, τη χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών, την έκθεση σε χημικά, το ιστορικό ταξιδιών, τη χρήση

αλκοόλ, καθώς και τις διατροφικές συνήθειες. Επειδή πολλά φάρμακα και φυτικά σκευάσματα ενδέχεται να έχουν αρνητικές επιπτώσεις στο ήπαρ, ερωτήσεις σχετικές με αυτές τις ουσίες, συμπεριλαμβανομένων των μη συνταγογραφούμενων φαρμάκων και άλλων παρόμοιων σκευασμάτων, θεωρούνται απαραίτητες.

Η φυσική εξέταση πρέπει να περιλαμβάνει τα ζωτικά σημεία, το χρώμα του δέρματος, του σκληρού χιτώνα του οφθαλμού και των βλεννογόνων, των κοπράνων και των ούρων, καθώς και εξέταση της κοιλίας για ευαισθησία και περίμετρο. Λόγω του ότι η αυξημένη χολερυθρίνη προκαλεί κνησμό, μπορεί να υπάρχουν ενδείξεις βλαβών από ξύσιμο ή αναφορά γενικευμένης κνίδωσης. Εάν η ηπατική λειτουργία τίθεται σε κίνδυνο, μπορεί να παρουσιαστούν προβλήματα που επηρεάζουν τους παράγοντες πήξης του αίματος, και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για σημεία αιμορραγίας, όπως μώλωπες ή πετέχειες.⁷⁷

6.3.3. Παρεμβάσεις

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι νοσηλευτικές παρεμβάσεις για τους ασθενείς με ηπατίτιδα είναι κυρίως υποστηρικτικές. Οι ασθενείς με ηπατίτιδα χρειάζονται εκπαίδευση σχετικά με την ανάγκη ανάπαυσης, καθώς και τον προγραμματισμό περιόδων ανάπαυσης στο καθημερινό τους πρόγραμμα. Η σχετική με τη διατροφή ενημέρωση θα πρέπει να περιλαμβάνει πληροφορίες για συγκεκριμένες τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε σύνθετους υδατάνθρακες και πρωτεΐνες, χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και αποχή από το αλκοόλ, που συχνά αναφέρεται ως «φιλική προς το ήπαρ» δίαιτα. Αυτές οι οδηγίες πρέπει να λαμβάνουν υπ' όψιν τις επιμέρους διατροφικές προτιμήσεις, καθώς και πολιτισμικούς παράγοντες. Ειδικές πληροφορίες για τη μετάδοση της νόσου θα πρέπει επίσης να συμπεριλαμβάνονται. Επειδή ο κνησμός μπορεί να αποτελεί πρόβλημα για ορισμένους ασθενείς με ηπατίτιδα, ειδικές μέθοδοι που μπορούν ν' ανακουφίσουν τον κνησμό και να διατηρήσουν την ακεραιότητα του δέρματος είναι απαραίτητες.

Στο πλαίσιο Νοσηλευτική Διεργασία: Σχέδιο Φροντίδας Ασθενών περιλαμβάνονται συγκεκριμένες παρεμβάσεις για την παροχή νοσηλευτικής φροντίδας σε ασθενείς με ηπατίτιδα. Συγκεκριμένα:

Πρώτο βήμα είναι η *αξιολόγηση της κόπωσης του ασθενούς* βάσει κάποιων υποκειμενικών και αντικειμενικών δεδομένων. Ο ασθενής υποβάλλεται σε κάποιες ερωτήσεις προκειμένου να εκτιμηθεί ο βαθμός κόπωσης, όπως:

- πόσο καιρό αισθάνεται καταβεβλημένος ή κουρασμένος
- εάν είναι σε θέση να εκτελέσει δραστηριότητες της καθημερινής ζωής
- πόση δραστηριότητα μπορεί να ανεχθεί πριν αισθανθεί κουρασμένος
- τι τον κάνει να αισθάνεται καλύτερα.

Αυτές οι ερωτήσεις σε συνδυασμό με την εξέταση του μυοσκελετικού συστήματος για προσδιορισμό της μυϊκής ισχύος, της ανοχής στη δραστηριότητα και ο έλεγχος των ζωτικών σημείων συμβάλλουν στη νοσηλευτική διάγνωση κοπώσεως, και δυσανεξίας σε δραστηριότητα σχετιζόμενη με ανεπαρκή λειτουργία του ήπατος. Τα παραπάνω ευρήματα, λαμβανομένων υπ' όψιν κάποιων παραμέτρων εκτιμήσεως, όπως η ικανότητα εκτέλεσης δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής και η αυξημένη ανοχή στη δραστηριότητα, εκτιμώνται στην προσπάθεια μείωσης της κόπωσης. Βάσει αυτών σχεδιάζεται η νοσηλευτική φροντίδα και οι νοσηλευτικές παρεμβάσεις με αιτιολόγηση, όπως:

- 1) ενθάρρυνση συχνών περιόδων ανάπαυσης κατά τη διάρκεια της ημέρας,
- 2) εξοικονόμηση ενέργειας, απαραίτητη για την ανοικοδόμηση των ιστών και την ανάκτηση της ευεξίας,
- 3) ενθάρρυνση για αύξηση της δραστηριότητας, καθώς η κόπωση παρέρχεται,
- 4) αίσθηση βελτίωσης της υγείας, που μπορεί να ενισχύσει την ευεξία, την αυτογνωσία και την αίσθηση ελέγχου.

Δεύτερο βήμα είναι η *αξιολόγηση του διατροφικού επιπέδου*. Ο ασθενής υποβάλλεται στις κάτωθι ερωτήσεις:

- αν έχει πρόβλημα να φάει
- αν έχει χάσει βάρος
- πώς είναι η όρεξή του
- αν έχει χάσει την όρεξή του για κάποια τροφή
- αν υπάρχουν τροφές που έχει την όρεξη να γευθεί
- αν έχει μεταβληθεί η συνήθης κατανάλωση τροφών
- αν πίνει αλκοόλ.

Οι απαντήσεις του ασθενούς σε συνδυασμό με την εκτίμηση αντικειμενικών δεδομένων, όπως το σωματικό βάρος και η εμφάνιση, η σπαργή δέρματος και η κατάσταση του δέρματος και των μαλλιών οδηγούν στη νοσηλευτική αξιολόγηση και

διάγνωση διατροφής, ανορεξίας και μειωμένης ηπατικής λειτουργίας. Αποτελέσματα της διαγνώσεως είναι η επαρκής διατροφή μετά από εκτίμηση της παύσης απώλειας βάρους. Οι παρεμβάσεις με αιτιολόγηση που διενεργούνται είναι:

1) δίνονται οδηγίες στον ασθενή να καταναλώνει τις τροφές που του αρέσουν, αλλά δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στη σημασία της υψηλής θερμιδικής αξίας των υδατανθράκων και των πρωτεϊνών. Οι υδατάνθρακες είναι απαραίτητοι για τη λήψη επαρκούς ενέργειας και οι πρωτεΐνες για την επούλωση.

2) Επεξηγείται η σημασία της αποφυγής ουσιών που μπορεί να είναι τοξικές για το ήπαρ, όπως το αλκοόλ και η ακεταμινοφαίνη, προκειμένου να αποτραπεί περαιτέρω ηπατική βλάβη ή φλεγμονή.

3) Ο ασθενής διδάσκεται να διαβάξει τις ετικέτες των τροφίμων και να επιλέγει τροφές που είναι χαμηλές σε λιπαρά και έχουν επαρκή επίπεδα βιταμινών και ανόργανων συστατικών για τη βελτίωση της διατροφικής του κατάστασης και την προαγωγή της επούλωσης.

Τρίτο βήμα είναι η *αξιολόγηση του δέρματος*. Ο ασθενής ερωτάται:

- αν έχει φαγούρα στο δέρμα
- αν ξύνεται
- εάν έχει παρατηρήσει οποιαδήποτε αλλαγή στο χρώμα του δέρματός του.

Έπειτα εξετάζεται το δέρμα για ίκτερο, βλάβες από το ξύσιμο, ξηρότητα, μώλωπες και πετέχειες. Έτσι γίνεται διάγνωση για κίνδυνο μειωμένης ακεραιότητας του δέρματος σχετιζόμενος με ίκτερο και επακόλουθο κνησμό. Αποτέλεσμα της νοσηλευτικής διάγνωσης είναι η διατήρηση της ακεραιότητας του δέρματος λαμβάνοντας υπ' όψιν ως παραμέτρους εκτίμησης το μειωμένο κνησμό, την απουσία μολώπων ή πετεχειών και των βλαβών από το ξύσιμο. Οι παρεμβάσεις με αιτιολόγηση που συστήνονται είναι οι κάτωθι:

1) δίνονται οδηγίες στον ασθενή να χρησιμοποιεί δροσερά, ελαφρά, μη περιοριστικά ενδύματα και ν' αποφεύγει τα μάλλινα. Ενδύματα κατασκευασμένα από ελαφρά υφάσματα προκαλούν λιγότερο κνησμό.

2) Πρέπει να γίνει κατανοητό από τον ασθενή ότι ένα δροσερό περιβάλλον και το δροσερό νερό για το μπάνιο μπορεί ν' αυξήσουν την άνεση, αναφορικά με τον κνησμό.

3) Πρέπει να δοθούν οδηγίες στον ασθενή για να διατηρεί τα νύχια του κομμένα και φροντισμένα, για τη μείωση της πιθανότητας γδαρσίματος από το ξύσιμο.

4) Τέλος, πρέπει να δοθούν οδηγίες για τη λήψη αντισταμινικής φαρμακευτικής αγωγής, ανάλογα με τις οδηγίες, για τη μείωση του κνησμού.

Τέταρτο βήμα και τελευταίο είναι η αξιολόγηση της μετάδοσης της λοίμωξης.

Γίνονται οι εξής ερωτήσεις στον ασθενή:

- αν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε μετάγγιση αίματος
- αν έχει κάποιο τατουάζ ή τρύπες στο σώμα του
- αν χρησιμοποιεί ενδοφλέβια ναρκωτικά.
- ερωτάται για τα πιο πρόσφατα ταξίδια του
- αν καταναλώνει ωμό ψάρι ή θαλασσινά
- πότε άρχισαν τα συμπτώματα

Κάποιες ερωτήσεις αφορούν το χώρο εργασίας του ασθενούς:

- αν εργάζεται σε μονάδα φροντίδας παιδιών, σωφρονιστικό ίδρυμα ή μονάδα αιμοκάθαρσης
- και αν χειρίζεται αίμα ή σωματικά υγρά στην εργασία του.

Τέλος κάποιες ερωτήσεις αφορούν τις διαπροσωπικές του σχέσεις:

- αν υπάρχει κάποιος γνωστός του που ήταν άρρωστος ή είχε κίτρινο δέρμα
- αν είχε πολλούς ερωτικούς συντρόφους

Οι απαντήσεις στις παραπάνω ερωτήσεις σε συνδυασμό με τον έλεγχο αντικειμενικών δεδομένων, όπως ο διόγκωση των λεμφαδένων και η ευαισθησία του ήπατος οδηγούν στη νοσηλευτική διάγνωση για κίνδυνο λοίμωξης σχετιζόμενο με τη μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας. Σκοπός η απουσία εξάπλωσης της λοίμωξης, λαμβάνοντας υπ' όψιν τους τρόπους μετάδοσης και τους τρόπους πρόληψης της εξάπλωσης. Έτσι γίνονται οι εξής νοσηλευτικές παρεμβάσεις:

1) λαμβάνονται τυποποιημένες ή γενικές προφυλάξεις κατά το χειρισμό αίματος ή σωματικών υγρών, καθώς η ιογενής ηπατίτιδα μεταδίδεται μέσω άμεσης επαφής με μολυσμένα κόπρανα ή σωματικά υγρά και αίμα.

2) Επεξηγείται στον ασθενή ότι το διάστημα της πιο αυξημένης μολυσματικότητας είναι προτού εμφανιστούν τα πρώτα συμπτώματα και ότι η καλή υγιεινή των χεριών μπορεί να προλάβει την εξάπλωση της ασθένειας.

3) Ιδιαίτερη ενημέρωση απαιτείται για τις ασφαλείς σεξουαλικές πρακτικές για την πρόληψη της εξάπλωσης του ιού.

3) Τέλος, πρέπει να ενθαρρύνεται η προφυλακτική θεραπεία για άτομα που βρίσκονται σε στενή επαφή και ο εμβολιασμός τους έναντι των HAV και HBV.

Τα μέτρα αυτά μειώνουν τον κίνδυνο μετάδοσης της νόσου ή τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της.⁷⁶

6.4. Νοσηλευτική αντιμετώπιση του ασθενούς με κίρρωση του ήπατος

Η νοσηλευτική αντιμετώπιση του ασθενούς με κίρρωση περιλαμβάνει λεπτομερή αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου, εκπαίδευση σχετικά με αλλαγές στον τρόπο ζωής και την ανάπτυξη ενός σχεδίου φροντίδας για την ελαχιστοποίηση των επιπλοκών.

6.4.1. Εκτίμηση

Το επίκεντρο της νοσηλευτικής αξιολόγησης είναι η εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου του ασθενούς και η υποκείμενη αιτία της κίρρωσης, καθώς και η αξιολόγηση των κλινικών εκδηλώσεων της κίρρωσης, προκειμένου να σχεδιαστεί η φροντίδα. Ένα πλήρες ιστορικό θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα λεπτομερές κοινωνικό ιστορικό (κατάχρηση οινοπνεύματος και ουσιών), σεξουαλικό ιστορικό (επικίνδυνες συμπεριφορές, έλλειψη λίμπιντο, ανικανότητα), προηγούμενη έκθεση σε προϊόντα αίματος κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης και ένα εργασιακό ιστορικό. Η αξιολόγηση των συμπτωμάτων ανά τομέα, θα βοηθήσει το νοσηλευτή να θέσει τη διάγνωση. Η κλινική αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ζωτικά σημεία, το επίπεδο συνείδησης, το χρώμα και την κατάσταση το δέρματος, καθώς και τυχόν γενικευμένη κνίδωση. Ο νοσηλευτής θα πρέπει να δώσει ιδιαίτερη προσοχή σε περιοχές μωλωπισμών ή κεφαλής μέδουσας (caput medusa), ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει τα κατεστραμμένα ορατά αιμοφόρα αγγεία, που εκτείνονται ακτινωτά γύρω από τον ομφαλό ασθενών με σοβαρές διαταραχές του ήπατος, καταδεικνύοντας σοβαρή ηπατική νόσο. Η αξιολόγηση της κοιλίας περιλαμβάνει τη γενική εμφάνιση, το σχήμα, το περίγραμμα και την περιφέρεια, καθώς και επίκρουση για τον προσδιορισμό των ορίων του ήπατος, επισημαίνοντας το μέγεθος του ήπατος και ψηλαφώντας για ευαισθησία και κυματισμό υγρού.⁷⁶

6.4.2. Παρεμβάσεις

Οι νοσηλευτικές παρεμβάσεις για τον ασθενή με κίρρωση αφορούν πολλά συστήματα του σώματος, διότι πλήττονται τα περισσότερα συστήματα όταν η ηπατική λειτουργία τίθεται σε κίνδυνο. Το πλαίσιο Νοσηλευτική Διεργασία: Σχέδιο Φροντίδας Ασθενών εφαρμόζει τη νοσηλευτική διεργασία σε ασθενείς με κίρρωση. Το πλαίσιο Προτεραιότητες Εξόδου περιγράφει τις προτεραιότητες κατά την έξοδο από το νοσοκομείο ασθενών με κίρρωση.⁷⁶

6.4.3. Προαγωγή υγείας

Επειδή οι περισσότερες περιπτώσεις κίρρωσης μπορούν να προληφθούν, η εκπαίδευση του ασθενούς και της κοινότητας, ιδιαίτερα των παιδιών και των νεαρών ενηλίκων σχετικά με τις υψηλού κινδύνου συμπεριφορές, είναι ζωτικής σημασίας. Η πιο συχνή αιτία κίρρωσης στις ΗΠΑ είναι η κατάχρηση αλκοόλ, οπότε ο περιορισμός της κατανάλωσης αλκοόλ, ιδίως για τις γυναίκες, αποτελεί το βασικό αντικείμενο της εκπαίδευσης σχετικά με θέματα υγείας. Η ηπατίτιδα Β και ιδιαίτερα η ηπατίτιδα C είναι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη κίρρωσης. Η πρόληψη της αιματογενούς ηπατίτιδας επιτυγχάνεται με τη σεξουαλική αποχή ή με πρακτικές ασφαλούς σεξ και την αποτροπή χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών, καθώς και άσκοπης έκθεσης σε αίμα και σωματικά υγρά.⁷⁶

6.5. Καρκίνος του ήπατος

Ο καρκίνος του ήπατος ευθύνεται για λιγότερο από το 2% του συνόλου των θανάτων από καρκίνο στις ΗΠΑ. Ο πρωτοπαθής καρκίνος του ήπατος είναι σπάνιος στις ΗΠΑ, αλλά είναι συχνός σε πυκνοκατοικημένες περιοχές στη Νότια Αφρική, την Ασία και την Ελλάδα. Ωστόσο, το ήπαρ αποτελεί συχνή εστία μεταστατικής εξάπλωσης του καρκίνου από άλλες περιοχές του σώματος. Άτομα με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη πρωτοπαθούς καρκίνου του ήπατος.⁷⁶

6.5.1. Παθοφυσιολογία

Ο καρκίνος του ήπατος αναπτύσσεται από τα παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος (ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα) ή από τα κύτταρα των χοληφόρων οδών (χολαγγειοκαρκίνωμα). Έως και 90% του συνόλου των πρωτογενών όγκων του ήπατος είναι ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Αυτός ο τύπος καρκίνου μπορεί να είναι οζώδης, μαζικός ή διάχυτος και συνδέεται στενότερα με κίρρωση ή ηπατίτιδα Β και C. Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα μεθίσταται στην καρδιά, τους πνεύμονες, τον εγκέφαλο, τους νεφρούς και το σπλήνα. Το χολαγγειοκαρκίνωμα είναι συνηθέστερο στη νοτιοανατολική Κίνα, όπου ο παρασιτισμός της ουράς του ήπατος είναι συνήθης και έχει παρόμοιο μεταστατικό προφίλ με το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.

Ο πρωτοπαθής καρκίνος του ήπατος προκύπτει όταν υπάρχει βλάβη στο ηπατοκυτταρικό DNA. Αμφότεροι οι ιοί της ηπατίτιδας Β και C μπορούν να λειτουργήσουν ως καρκινογόνα, ιδίως επί παρουσίας κίρρωσης. Η έκθεση σε μυκοτοξίνες, όπως εκείνες που παράγονται από τη μούχλα στο καλαμπόκι, τα φιστίκια και τα σιτηρά, προκαλεί μετάλλαξη του γονιδίου καταστολής του p53. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του ήπατος είναι η κατάχρηση καπνού και αλκοόλ, η παρατεταμένη χρήση αναβολικών στεροειδών και το μολυσμένο με αρσενικό νερό.⁷⁶

6.5.2. Κλινικές εκδηλώσεις

Οι κλινικές εκδηλώσεις του καρκίνου του ήπατος είναι συχνά γενικές και μη ειδικές. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αδυναμία, ανορεξία με απώλεια βάρους, κόπωση και αίσθημα κακουχίας. Αυτά συνήθως εμφανίζονται νωρίς, αλλά, καθώς ο όγκος διευρύνεται ή περισσότερο ηπατικό παρέγχυμα εμπλέκεται, οι εκδηλώσεις περιλαμβάνουν κοιλιακό πόνο, ασκίτη, ίκτερο, καθώς και ψηλαφητή μάζα στο άνω δεξιό τεταρτημόριο. Μπορεί επίσης να υπάρχουν σημεία ηπατικής ανεπάρκειας, όπως πυλαία υπέρταση.⁷⁶

6.5.3. Εργαστηριακές και διαγνωστικές διεργασίες

Δεν υπάρχουν ειδικές εξετάσεις για τον καρκίνο του ήπατος, αν και οι περισσότεροι όγκοι μπορούν να εντοπισθούν με απεικόνιση μαγνητικής (MRI) και αξονικής τομογραφίας (CT). Εάν εντοπιστεί μια ύποπτη περιοχή επιβάλλεται η διενέργεια βιοψίας ήπατος, για να καθοριστεί το είδος του όγκου. Τα ηπατικά ένζυμα AST και ALT μετρούνται, και είναι συνήθως αυξημένα σε άτομα που πάσχουν από καρκίνο του ήπατος. Οι ασθενείς με προχωρημένο ηπατοκυτταρικό καρκίνο έχουν αυξημένα επίπεδα α-εμβρυϊκής σφαιρίνης (AFP). Αυξημένη AFP σχετίζεται στενά με χρόνια λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, ταχεία ανάπτυξη όγκου και πτωχά διαφοροποιημένους όγκους.⁷⁶

6.5.4. Ιατρική αντιμετώπιση

Η χειρουργική εκτομή του ήπατος είναι δυνατή εάν ο όγκος εντοπίζεται μόνο στο ήπαρ και βρίσκεται σ' ένα λοβό του ήπατος που μπορεί ν' αφαιρεθεί. Για παράδειγμα, εάν ο όγκος βρίσκεται στο οπίσθιο τμήμα του δεξιού λοβού, δεν μπορεί να αφαιρεθεί, διότι η δεξιά ηπατική φλέβα βρίσκεται σε αυτό το σημείο. Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες μπορούν να χορηγηθούν απευθείας στο ήπαρ ή συστηματικά. Η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί επιλογή για μικρούς όγκους χωρίς ενδείξεις μετάστασης. Σε γενικές γραμμές, η προοπτική επιβίωσης για τους ασθενείς με καρκίνο του ήπατος είναι μικρότερη των 6 μηνών.⁷⁶

6.5.5. Νοσηλευτική αντιμετώπιση

Βασικός στόχος της νοσηλευτικής φροντίδας για τους ασθενείς με καρκίνο του ήπατος είναι η πρόληψη, όποτε αυτό είναι εφικτό. Οι νοσηλευτές μπορούν να ενθαρρύνουν την αποχή από το αλκοόλ και την πρόληψη των HBV και HCV λοιμώξεων. Σε εκείνους τους ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του ήπατος, όπως χρόνια HBV ή HCV λοίμωξη, ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του ήπατος μπορεί να μειωθεί με αποχή από το αλκοόλ. Οι περισσότερες από τις νοσηλευτικές παρεμβάσεις για έναν ασθενή με καρκίνο του ήπατος είναι

παρόμοιες με εκείνες για τους ασθενείς με κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια. Η νοσηλευτική φροντίδα περιλαμβάνει την παροχή ψυχολογικής βοήθειας στους ασθενείς με καρκίνο του ήπατος εν όψει του επικείμενου θανάτου, την υποστήριξη της οικογένειας και την παροχή άνεσης.⁷⁶

6.6. Νοσηλευτική διεργασία: Σχέδιο φροντίδας ασθενούς με κίρρωση

Ένα σχέδιο φροντίδας ασθενούς με κίρρωση περιλαμβάνει την αξιολόγηση του όγκου υγρών, της διατροφής, του δέρματος, της πιθανότητας αιμορραγίας και της νοητικής κατάστασης.

6.6.1. Αξιολόγηση του όγκου των υγρών

Προκειμένου να αξιολογηθεί ο όγκος των υγρών, ο ασθενής υποβάλλεται σε ερωτήσεις όπως:

- αν πρήζονται οι αστράγαλοι ή τα πόδια του και για πόσο χρονικό διάστημα
- αν έχει παρατηρήσει διόγκωση της κοιλιάς και πότε
- αν έχει κάνει εμετό με αίμα
- αν έχει αιμορροΐδες.

Έπειτα ελέγχονται ζωτικά σημεία του ασθενή, όπως η κοιλιά (εντερικοί ήχοι, περίγραμμα, μέγεθος, διαστάσεις ήπατος, ευαισθησία και κυματισμός υγρού) και τα κόπρανα. Επίσης ελέγχονται εργαστηριακά οι τιμές της λευκωματίνης ορού, οι ηλεκτρολύτες ορού, ο αιματοκρίτης, η κρεατινίνη και η ουρία. Τέλος, αξιολογείται το περιφερικό οίδημα, το σωματικό βάρος, η διαστολή σφαγίτιδων, η πρόσληψη και η αποβολή, καθώς και το ειδικό βάρος ούρων. Η νοσηλευτική διάγνωση δείχνει αν υπάρχει περίσσεια όγκου υγρών σχετιζόμενη με πυλαία υπέρταση και πιθανό ηπατονεφρικό σύνδρομο. Το επιθυμητό αποτέλεσμα είναι η φυσιολογική στάθμη των υγρών για την επίτευξη του οποίου λαμβάνονται υπ' όψιν οι εξής παράμετροι:

- 1) μείωση περιμέτρου κοιλιάς,
- 2) απουσία περιφερικού οιδήματος,
- 3) φυσιολογικά εργαστηριακά αποτελέσματα,

- 4) απουσία ενδείξεων ενεργού αιμορραγίας,
- 5) απουσία διάτασης των σφαγίτιδων,
- 6) ειδικό βάρος των ούρων φυσιολογικό,
- 7) αποβαλλόμενα ούρα τουλάχιστον 30mL/ώρα.

Οι παρεμβάσεις που γίνονται είναι οι κάτωθι:

1) καθημερινό ζύγισμα την ίδια ώρα της ημέρας, στην ίδια ζυγαριά, με τα ίδια ρούχα και παρακολούθηση του ισοζυγίου υγρών. Αυτό παρέχει μια ακριβή εκτίμηση της κατάστασης των υγρών, διότι η ημερήσια μεταβολή στο σωματικό βάρος μπορεί ν' αποδοθεί στην κατακράτηση (ή απώλεια) νερού.

2) Μέτρηση της περιμέτρου της κοιλιάς στην ίδια θέση στην κοιλιακή χώρα, τουλάχιστον μία φορά την ημέρα, αλλά κατά προτίμηση κάθε 8 ώρες, για να παρακολουθήσετε την εξέλιξη του ασκίτη.

3) Περιορισμός του διατροφικού νατρίου σε λιγότερο από 2g ανά ημέρα και των υγρών, σύμφωνα με οδηγίες. Το νάτριο προάγει την κατακράτηση νερού, επιδεινώνοντας τον ασκίτη και την πυλαία υπέρταση.

4) Παρακολούθηση των εργαστηριακών τιμών και αναφορά των μη φυσιολογικών. Χαμηλή λευκωματίνη του ορού μπορεί να συμβάλλει σε ασκίτη και οίδημα, υπονατριάμια και αιματοκρίτης μπορεί να υποδεικνύουν αιμοδιάλυση. Αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης μπορεί να θεωρηθεί ένδειξη επικείμενου ηπατονεφρικού συνδρόμου.

5) Εξέταση των φλεβών του τραχήλου για διάταση και των άκρων για οίδημα. Διεσταλμένες σφαγίτιδες υποδηλώνουν υπερφόρτωση με υγρά, και οίδημα μπορεί να προκληθεί από υπερφόρτωση με υγρά και χαμηλή λευκωματίνη ορού.

6) Χορήγηση διουρητικών σύμφωνα με τις οδηγίες για τη μείωση του νερού του σώματος.⁷⁶

6.6.2. Αξιολόγηση της διατροφής

Για την αξιολόγηση της διατροφής ο ασθενής ερωτάται:

- αν έχει πρόβλημα να φάει
- αν έχει χάσει καθόλου βάρος
- για την όρεξη του
- αν πίνει αλκοόλ και πόσο.

Το σωματικό βάρος και η εμφάνιση, καθώς και η κατάσταση του δέρματος και των μαλλιών εξετάζονται επίσης. Τα παραπάνω υποκειμενικά και αντικειμενικά δεδομένα συμβάλλουν στην διάγνωση μη ισορροπημένης διατροφής: λιγότερη από τις απαιτήσεις του σώματος, σχετιζόμενη με ανορεξία, μειωμένο μεταβολισμό των πρωτεϊνών και μείωση της απορρόφησης των λιποδιαλυτών βιταμινών, λόγω της μειωμένης ηπατικής λειτουργίας. Κατ' αυτόν τον τρόπο με τις αντίστοιχες παρεμβάσεις ρυθμίζεται η διατροφή έτσι ούτως ώστε να αποτραπεί η απώλεια βάρους. Οι παρεμβάσεις που συνιστώνται είναι:

1) παροχή μιας υψηλής θερμιδικής αξίας, χαμηλής σε πρωτεΐνες, χαμηλής περιεκτικότητας σε νάτριο δίαιτας, σε 6 μικρά γεύματα την ημέρα, σύμφωνα με τις οδηγίες. Οι πρωτεΐνες μπορεί να περιοριστούν εάν υπάρχουν ενδείξεις αιμορραγίας από το ΓΕΣ ή εγκεφαλοπάθειας, σε μια προσπάθεια να μειωθούν τα αζωτούχα προϊόντα που προέρχονται από το μεταβολισμό των πρωτεϊνών.

2) Εβδομαδιαία μέτρηση του βάρους μετά την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο. Βραχυπρόθεσμες διακυμάνσεις συνήθως συνδέονται με την ισορροπία των υγρών, ενώ μακροπρόθεσμες αλλαγές αποτελούν καλύτερο δείκτη της διατροφικής κατάστασης.

3) Πρέπει να καταστεί κατανοητή στον ασθενή η σημασία της αποφυγής ουσιών που μπορεί να είναι τοξικές για το ήπαρ, όπως το αλκοόλ και η ακεταμινοφαίνη, προκειμένου να αποτραπεί περαιτέρω ηπατική βλάβη.

4) Εάν δεν υπάρχει περιορισμός στις πρωτεΐνες, ο ασθενής πρέπει να διδαχθεί να διαβάζει τις ετικέτες των τροφίμων και να επιλέγει τροφές που είναι πλούσιες σε πρωτεΐνες και έχουν επαρκή επίπεδα βιταμινών και ανόργανων συστατικών, όπως το μείγμα για άμεσο πρωινό, για τη βελτίωση της διατροφικής του κατάστασης και την πρόληψη βλάβης των σκελετικών μυών.⁷⁶

6.6.3. Αξιολόγηση της κατάστασης του δέρματος του ασθενούς

Για την εκπόνηση του σχεδίου φροντίδας του ασθενή απαιτείται και η αξιολόγηση της κατάστασης του δέρματός του. Ερωτάται ο ασθενής

- αν παρουσιάζει φαγούρα στο δέρμα
- αν ξύνεται
- αν έχει παρατηρήσει οποιαδήποτε αλλαγή στο χρώμα του δέρματός του.

Επίσης εξετάζεται το δέρμα για ίκτερο, βλάβες από το ξύσιμο, ξηρότητα, μώλωπες και πετέχειες. Έτσι γίνεται διάγνωση για κίνδυνο μειωμένης ακεραιότητας του δέρματος σχετιζόμενος με ίκτερο και επακόλουθο κνησμό. Αποτέλεσμα της νοσηλευτικής διάγνωσης είναι η διατήρηση της ακεραιότητας του δέρματος λαμβάνοντας υπ' όψιν ως παραμέτρους εκτίμησης το μειωμένο κνησμό, την απουσία μολώπων ή πετεχειών και των βλαβών από το ξύσιμο. Οι παρεμβάσεις με αιτιολόγηση που συστήνονται είναι οι κάτωθι:

1) δίνονται οδηγίες στον ασθενή να χρησιμοποιεί δροσερά, ελαφρά, μη περιοριστικά ενδύματα και ν' αποφεύγει τα μάλλινα. Ενδύματα κατασκευασμένα από ελαφρά υφάσματα προκαλούν λιγότερο κνησμό.

2) Πρέπει να γίνει κατανοητό από τον ασθενή ότι ένα δροσερό περιβάλλον και το δροσερό νερό για το μπάνιο μπορεί ν' αυξήσουν την άνεση, αναφορικά με τον κνησμό.

3) Πρέπει να δοθούν οδηγίες στον ασθενή για να διατηρεί τα νύχια του κομμένα και φροντισμένα, για τη μείωση της πιθανότητας γδαρσίματος από το ξύσιμο.

4) Τέλος, πρέπει να δοθούν οδηγίες για τη λήψη αντισταμινικής φαρμακευτικής αγωγής, ανάλογα με τις οδηγίες, για τη μείωση του κνησμού.⁷⁶

6.6.4. Αξιολόγηση της πιθανότητας αιμορραγίας

Η αξιολόγηση της πιθανότητας αιμορραγίας στηρίζεται στην διερεύνηση των κάτωθι υποκειμενικών και αντικειμενικών δεδομένων:

Υποκειμενικά δεδομένα: ο ασθενής ερωτάται:

- αν έχει κάνει έμετο με αίμα
- αν οι κενώσεις του έχουν σκούρο χρώμα σαν πίσσα
- αν έχει παρατηρήσει να εμφανίζει μώλωπες εύκολα.

Αντικειμενικά δεδομένα: ελέγχονται τα κόπρανα για αίμα και οι εξής εργαστηριακές τιμές:

- έλεγχος πηκτικότητας
- αριθμός αιμοπεταλίων
- αιμοσφαιρίνη
- και αιματοκρίτης.

Κατ' αυτόν τον τρόπο διαγιγνώσκεται έλλειμμα όγκου υγρών που μαρτυρά κίνδυνο σχετιζόμενο με την ικανότητα του ήπατος να συνθέτει παράγοντες πήξεως, με πυλαία υπέρταση, επακόλουθους οισοφαγικούς κισσούς και αιμορροΐδες.

Σκοπός είναι η απουσία αιμορραγίας που διαφαίνεται από τον έλεγχο των κοπράνων, που πρέπει να είναι αρνητικά για αίμα, την απουσία αίματος στον έμετο, τον έλεγχο πηκτικότητας, που πρέπει να είναι φυσιολογικός, την αιμοσφαιρίνη και τον αιματοκρίτη, που πρέπει να είναι επίσης φυσιολογικά, καθώς και την ύπαρξη φυσιολογικών ζωτικών σημείων.

Οι παρεμβάσεις που ακολουθούνται για την επίτευξη του στόχου έχουν ως εξής:

1) Χορηγείται βιταμίνη Κ, σύμφωνα με τις οδηγίες. Η βιταμίνη Κ συντίθεται στο ήπαρ και μπορεί να μειωθεί σε κίρρωση.

2) Ζητείται από τον ασθενή να χρησιμοποιεί μαλακή οδοντόβουρτσα και ν' αποφεύγει τη χρήση οδοντικού νήματος, επειδή οι ελαττωμένοι παράγοντες πήξεως καθιστούν τον ασθενή επιρρεπή σε αιμορραγία.

3) Ο ασθενής παρακολουθείται για αιμορραγία (κόπρανα, δέρμα, ούρα και βλεννογόνοι), επειδή οι ελαττωμένοι παράγοντες πήξεως καθιστούν τον ασθενή πιο επιρρεπή σε αιμορραγία.

4) Τέλος, δίνονται οδηγίες να απόσχει από την κατανάλωση ακατέργαστων τροφίμων, που μπορεί να προκαλέσουν τραυματισμό στον οισοφάγο και αιμορραγία των κισσών.⁷⁶

6.6.5. Αξιολόγηση της νοητικής κατάστασης

Τέλος αξιολογείται η νοητική κατάσταση του ασθενή. Ζητείται από τον ασθενή να πει το όνομά του, τι μέρα είναι και που βρίσκεται και αξιολογείται συγχρόνως η γνωστική λειτουργία και τα αντανακλαστικά. Διαγιγνώσκεται έτσι η περίπτωση σύγχυσης, που εγκυμονεί κινδύνους σχετιζόμενους με ηπατική εγκεφαλοπάθεια.

Σκοπός είναι η απουσία διαταραχής στη νοητική κατάσταση συνεκτιμώμενων των εξής παραγόντων: ο ασθενής πρέπει να είναι σε εγρήγορση και προσανατολισμένος ως προς τα πρόσωπα, τον τόπο και το χρόνο, να είναι σε θέση να

εκτελεί απλούς υπολογισμούς, να συμπεριφέρεται φυσιολογικά, να έχει φυσιολογικά αντανακλαστικά και να έχει βαθμολογία MMSE 25 ή μεγαλύτερη.

Οι παρεμβάσεις στις οποίες προβαίνει το νοσηλευτικό προσωπικό για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος είναι:

1) βαθμολογεί με βάση τη μικρή κλίμακα εξέτασης νοητικού επιπέδου (MMSE). Η ηπατική εγκεφαλοπάθεια μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στη νόηση ακόμη και σε πρόωμη φάση.

2) Παρέχει δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνες, σύμφωνα με τις οδηγίες, ώστε να μειωθούν οι αζωτούχοι μεταβολίτες λόγω της πέψης των πρωτεϊνών.

3) Χορηγεί φάρμακα για να μειωθεί το επίπεδο αμμωνίας, σύμφωνα με τις σχετικές οδηγίες. Η λακτουλόζη, από του στόματος ή με υποκλυσμό, προκαλεί διάρροια και την αποβολή της αμμωνίας στα κόπρανα.

4) Παρακολουθεί τα εν τω βάθει τενόντια αντανακλαστικά. Καθώς η ηπατική εγκεφαλοπάθεια προχωρεί, τα αντανακλαστικά γίνονται υπερβολικά.⁷⁶

6.7. Εκπαίδευση ασθενούς και προτεραιότητες εξόδου για κίρρωση του ήπατος

Είναι απαραίτητο και αναγκαίο για τον ασθενή με κίρρωση του ήπατος να εκπαιδευθεί κατάλληλα πριν την έξοδό του από το νοσοκομείο. Οι ανάγκες της κατ' οίκον φροντίδας περιλαμβάνουν προφορικές και γραπτές οδηγίες για το σχέδιο θεραπείας, τη φροντίδα και τις διατροφικές ανάγκες σε υγρά.

6.7.1. Διατροφικές ανάγκες σε υγρά

Πολλοί ασθενείς με κίρρωση έχουν ιδιαίτερες διατροφικές ανάγκες και περιορισμούς. Ιδίως σχετικά με τις πρωτεΐνες, το νάτριο και την πρόσληψη υγρών. Η διαδικασία θα πρέπει να επικεντρώνεται στο εξειδικευμένο διατροφικό σχέδιο κάθε ασθενούς, που έχει καταρτιστεί από το θεράποντα ή το διαιτολόγιο. Συχνά, αυτοί οι ασθενείς αναπτύσσουν ασκίτη και κατακράτηση υγρών. Ο νοσηλευτής θα πρέπει να τονίσει τη σπουδαιότητα μιας διατροφής φτωχής σε νάτριο. Ως επί το πλείστον, σε

ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο τα αποθέματα σε πρωτεΐνες εξαντλούνται, κάτι που τείνει να επιδεινώνεται καθώς η νόσος εξελίσσεται. Ο νοσηλευτής θα πρέπει να τονίσει τη σπουδαιότητα ισορροπημένων μικρών και συχνών γευμάτων, ώστε ο οργανισμός να διαθέτει επαρκείς χιλιοθερμίδες, καθώς και θρεπτικά συστατικά, για την πρόληψη του καταβολισμού των ιστικών πρωτεϊνών για τη λήψη ενέργειας.⁷⁶

6.7.2. Φαρμακευτική θεραπεία

Όσον αφορά τη φαρμακευτική θεραπεία, ο ασθενής θα πρέπει να γνωρίζει ότι επικεντρώνεται στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και στην πρόληψη επιπλοκών, αλλά δεν μπορεί να αντιστρέψει την κίρρωση. Φαρμακευτική αγωγή είναι διαθέσιμη για την αντιμετώπιση των επιπλοκών του ασκίτη, των κίρσων, της αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας, της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και των ανωμαλιών πήξης. Οι ασθενείς με ηπατική νόσο μπορεί να λαμβάνουν πολλούς τύπους φαρμάκων. Ωστόσο, συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα περιλαμβάνουν β-αναστολείς, διουρητικά και σιρόπι λακτουλόζης. Είναι σημαντικό για το νοσηλευτή να ενημερώσει τον ασθενή σχετικά με τις αναμενόμενες επιδράσεις, την καθορισμένη δόση, καθώς και τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες, προκειμένου να βελτιωθεί η συμμόρφωσή του και να επιτευχθούν οι στόχοι. Πρέπει να δοθεί έμφαση στη σημασία της αναφοράς των ανεπιθύμητων ενεργειών στο θεράποντα αμέσως, για περαιτέρω αξιολόγηση.⁷⁶

6.7.3. Σπουδαιότητα αποχής από το αλκοόλ

Η αποχή από το αλκοόλ είναι κρίσιμη και θα πρέπει να ενισχυθεί κατά τη διάρκεια της διδασκαλίας πριν από την έξοδο. Ο νοσηλευτής θα πρέπει να παρέχει πληροφορίες σχετικά με τοπικές ομάδες υποστήριξης και συμβουλευτικές υπηρεσίες για τη διευκόλυνση της συμμόρφωσης του ασθενούς σε αυτή την κρίσιμη συνιστώσα του σχεδίου θεραπείας.⁷⁶

6.8. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην ανακουφιστική φροντίδα

6.8.1. Κλινικό πρόβλημα

Όταν ένας ασθενής αναπτύξει οξεία ή χρόνια ηπατική ανεπάρκεια, ο μεταβολισμός των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται συνήθως για ανακούφιση διαταράσσεται, απαιτώντας προσοχή και συχνές μεταβολές στο δοσολογικό σχήμα. Η μειωμένη ροή του αίματος από το ήπαρ και η διαφυγή αίματος οδηγούν σε πιο αργό μεταβολισμό των φαρμάκων και σε αυξημένη βιοδιαθεσιμότητά τους. Για παράδειγμα, οι βενζοδιαζεπίνες, όπως η μιδαζολάμη, που χρησιμοποιούνται για καταστολή, μπορεί να έχουν αυξημένη επίδραση που οφείλεται στην παρουσία μη μεταβολιζόμενων τοξινών, αυξημένη ευαισθησία στο φάρμακο, δέγερση του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) και μειωμένη εγκεφαλική ροή αίματος.⁷⁶

6.8.2. Ερευνητικά ευρήματα

Προκειμένου να διευκολυνθεί η φροντίδα του ασθενούς με ηπατική ανεπάρκεια, οι Rhee και Broadbent (2007) διενήργησαν μια εκτενή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, καθώς και μια ανασκόπηση των σημαντικότερων βιβλίων φαρμακολογίας, παρηγορητικής φροντίδας, ηπατολογίας και γαστρεντερολογίας. Από αυτά τα δεδομένα ανέπτυξαν έναν πίνακα λειτουργικών ομάδων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται συνήθως στην ανακουφιστική φροντίδα, τον οποίο κατέγραψαν τον φαρμακολογικό χρόνο ημιζωής σε φυσιολογική λειτουργία του ήπατος και σε ηπατική κίρρωση. Όταν τα στοιχεία έγιναν διαθέσιμα, τα φάρμακα που επηρεάζονται από την κίρρωση αναλύθηκαν περαιτέρω βάσει των κριτηρίων Child-Pugh για την ηπατική νόσο. Οι πληροφορίες αυτές μπορούν να βοηθήσουν στη λήψη αποφάσεων για τη χρήση των κατάλληλων φαρμάκων, τη μείωση ενδεχόμενων επιπλοκών, καθώς την ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Ως παράδειγμα, παρατίθενται τα ευρήματα για τα οπιοειδή και μη οπιοειδή αναλγητικά. Στο πλαίσιο του άρθρου, ο πλήρης πίνακας περιλαμβάνει παρατηρήσεις και

συστάσεις για αλλαγές στη δόση και τη συχνότητα με τις σχετικές αναφορές που γίνονται για κάθε φάρμακο.⁷⁶

6.8.3. Συνέπειες για τη νοσηλευτική πρακτική

Είναι σημαντικό για το νοσηλευτή να κατανοήσει το βαθμό μείωσης της λειτουργίας του ήπατος και τις επιπτώσεις της στο μεταβολισμό των φαρμάκων. Οι ασθενείς με ηπατική νόσο τελικού σταδίου χρειάζονται ανακούφιση. Η γνώση της αναμενόμενης αύξησης του χρόνου ημιζωής των αναλγητικών θα επιτρέψει στο νοσηλευτή να χορηγήσει με ασφάλεια τα φάρμακα αυτά.⁷⁶

Φάρμακο	Ημιζωή Φυσιολογικο ήπαρ	Ημιζωή Κίρρωση	Ημιζωή Child-Pugh A	Ημιζωή Child-Pugh B	Ημιζωή Child-Pugh C
Οπιοειδή αναλγητικά					
Φαιντανύλη	4,4 λεπτά	5,1 λεπτά			
Υδρομορφόνη	2,5 ώρες	Δεν υπάρχουν στοιχεία			
Μεθαδόνη	18,8 ώρες	Δεν υπάρχουν στοιχεία	11,3 ώρες	13 ώρες	35,5 ώρες
Μορφίνη (IV)	1,7 ώρες	4,2 ώρες	3,4 ώρες	4,35 ώρες	4,47 ώρες
Μορφίνη (από του στόματος)	3,3 ώρες	5,5 ώρες	6,4 ώρες	6,85 ώρες	
Μορφίνη (παρατεταμένης αποδέσμευσης)	4,01 ώρες	Δεν υπάρχουν στοιχεία	7,36 ώρες		4,4 ώρες
Οξυκωδόνη	3,4 ώρες	13,9 ώρες			
Μη οπιοειδή αναλγητικά					
Ασπιρίνη	7,9 ώρες	7,3 ώρες			
Ιβουπροφαίνη	2,2 ώρες	Δεν υπάρχουν στοιχεία	1,9 ώρες	2,6 ώρες	
Ναπροξένη	14,14 ώρες	20,36 ώρες			

Φαρμακευτική Κατηγορία	Ενέργεια	Εφαρμογή/Ενδειξη	Νοσηλευτική Ευθύνη
Αντιικοί παράγοντες			
Ιντερφερόνες:			
Peginterferon α-2β (PEG-Intron)	Αναστέλλει την αντιγραφή του ιού στα προσβεβλημένα κύτταρα, ενεργοποιεί την κυτταρική ανοσία	Αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C.	Παρακολουθείτε τη γενική εξέταση αίματος, τα αιμοπετάλια και τη νεφρική λειτουργία. Παρακολουθείτε για ανεπιθύμητες ενέργειες: κόπωση, μυϊκοί πόνοι, κεφαλαλγία, πυρετός και ρίγη. Παρακολουθείτε για σοβαρές αντιδράσεις: κατάθλιψη, ψυχώσεις, αυτοκτονικός ιδεασμός και παγκρεατίτιδα. Να γνωρίζετε ότι τα επίπεδα θεοφυλλίνης μπορεί να αυξηθούν. Παρακολουθείτε τα επίπεδα των φαρμάκων. ⁷⁶
Μη ιντερφερόνες			
Adefovire (Hespera)	Ασκεί αντιική δράση παρεμβαίνοντας στο DNA του ιού.	Θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B.	Παρακολουθείτε για ανεπιθύμητες ενέργειες: μυϊκή αδυναμία, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, ναυτία, αιματουρία, κεφαλαλγία και εξάνθημα. Παρακολουθείτε τους ηλεκτρολύτες και τη νευρική και ηπατική λειτουργία, ειδικά επί παρουσίας ηπατικής ή νεφρικής δυσλειτουργίας. ⁷⁶
Lamivudine (Epivir)	Ασκεί αντιική δράση παρεμβαίνοντας στην αντιγραφή του ιικού DNA.	Θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B.	Παρακολουθείτε για ανεπιθύμητες ενέργειες: νευροπάθεια, αϋπνία, ζάλη, πυρετός, ναυτία και διάρροια.

Από του στόματος ριμπαβιρίνη (Rebetol)	Η αντική δράση θεωρείται ότι οφείλεται στην παρεμπόδιση σύνθεσης του ιικού RNA.	Αντιμετώπιση της ηπατίτιδας C σε συνδυασμό με ιντερφερόνη α-2b.	<p>Παρακολουθείτε την ηπατική και νεφρική λειτουργία και τη γενική εξέταση αίματος.</p> <p>Παρακολουθείτε για γαλακτική οξέωση.⁷⁶</p> <p>Παρακολουθείτε για ανεπιθύμητες ενέργειες: κόπωση, μυαλγία, ναυτία, αϋπνία, κεφαλαλγία, ευερεθιστότητα και κατάθλιψη. Παρακολουθείτε την αιμοσφαιρίνη και τα ουδετερόφιλα.</p> <p>Παρακολουθείτε για την ανάπτυξη ή επιδείνωση καρδιακής ή πνευμονικής δυσλειτουργίας.⁷⁶</p>
--	---	---	---

Διουρητικά

Καλιοσυντηρητικά:

Σπιρονολακτόνη (Aldactone)	Προάγει τη διούρηση, μέσω απέκκρισης νατρίου και χλωρίου από τα άπω σωληνάρια χωρίς απώλεια καλίου.	Ηπατική κίρρωση, ασκίτης.	<p>Παρακολουθείτε για ανεπιθύμητες ενέργειες: υπερκαλιαιμία, εμμηνορρυσιακές ανωμαλίες, γυναικομαστία και ανικανότητα. Παρακολουθείτε τους ηλεκτρολύτες και την πρόσληψη και αποβολή υγρών.</p> <p>Να είστε ενήμεροι για τις πολλαπλές αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων (διγοξίνη, αναστολείς ΜΕΑ, κορτικοστεροειδή, ΜΣΑΦ κ.ά.). Παρακολουθείτε για</p>
----------------------------	---	---------------------------	---

μεταβληθείσα αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ή τοξικότητα. Παρακολουθείτε τα επίπεδα της διγοξίνης εάν χορηγείται ταυτόχρονα.⁷⁶

Διουρητικά της αγκύλης:

Φουροσεμίδη (Lasix)

Διουρητική δράση λόγω μειωμένης επαναρρόφησης νατρίου και χλωρίου στην αγκύλη του Henle, στον εγγύς σωλήνα και στα άπω σωληνάρια.

Οίδημα που συνδέεται με ηπατική κίρρωση.

Παρακολουθείτε για ανεπιθύμητες ενέργειες: υπόταση, υποκαλιαιμία, υπονατριαιμία, υποχλωραιμία, υπασβεστιαϊμία και μεταβολική αλκάλωση. Να είστε ενήμεροι για τις πολλαπλές αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων (διγοξίνη, ινσουλίνη, ΜΣΑΦ, κ.ά.). Παρακολουθείτε για αλλαγή στην αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ή τοξικότητα. Να είστε ενήμεροι για τη δυνητική ωτοτοξικότητα σε ασθενείς που λαμβάνουν αμινογλυκοσίδη ή βρίσκονται σε ταχεία ενδοφλέβια έγχυση, ειδικά επί παρουσίας μειωμένης νεφρικής λειτουργίας ή υψηλής δόσης φαρμάκου. Παρακολουθείτε τους ηλεκτρολύτες, την πρόσληψη και αποβολή υγρών. Να είστε ενήμεροι για τις πολλές ασυμβατότητες του

φαρμάκου όταν χορηγείται IV.

Υπερωσмотικά καθαρτικά			
Λακτουλόζη	Αυξάνει την αποβολή αμμωνίας μέσω οξίνισης του περιεχομένου του παχέος εντέρου, μειώνοντας τη διάχυση της αμμωνίας από το παχύ έντερο προς το αίμα.	Πρόληψη και θεραπεία της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.	Παρακολουθείτε για ανεπιθύμητες ενέργειες: ναυτία, έμετος και υπερνατριαιμία. Παρακολουθείτε τους ηλεκτρολύτες. Παρακολουθείτε τη στάθμη των υγρών. ⁷⁶
Αμινογλυκοσιδικά αντιβιοτικά			
Θευική νεομυκίνη	Μειώνει την αμμωνία στο αίμα καταστρέφοντας τα βακτήρια που την παράγουν.	Κίρρωση, ηπατικό κώμα.	Παρακολουθείτε για ανεπιθύμητες ενέργειες: διάρροια, ναυτία και έμετος. Παρακολουθείτε για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: αναπνευστική παράλυση, ωτοτοξικότητα και νεφροτοξικότητα. Παρακολουθείτε τη νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό. ⁷⁶
Συνθετικές ορμόνες			
Οκτρεοτίδη (Sandostatin)	Μειώνει την πυλαία αιματική ροή μέσω παρεμπόδισης της αποδέσμευσης της αγγειοδιασταλτικής ορμόνης.	Επεισόδια κισσορραγίας.	Παρακολουθείτε για ανεπιθύμητες ενέργειες: ναυτία και διάρροια. Παρακολουθείτε τους ηλεκτρολύτες και τη γλυκόζη του αίματος. ⁷⁶

Ηρεμιστικά – υπνωτικά

Οξαζεπάμη (Serax)	Έχει κατασταλτική δράση ενισχύοντας τον ανασταλτικό νευροδιαβιβαστή GABA.	Άγχος, οξεία συμπτώματα στέρησης σε χρόνιο αλκοολισμό, ταραχή.	<p>Παρακολουθείτε για ανεπιθύμητες ενέργειες: υπνηλία, αταξία, παράδοξη διεγερτική αντίδραση και διαταραχές του ύπνου, ειδικά σε ηλικιωμένους.</p> <p>Παρακολουθείτε για αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα (άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ, σιμετιδίνη, φαινυτοΐνη, κάπνισμα κ.ά.).</p> <p>Παρακολουθείτε για αλλαγή στην αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ή τοξικότητα. Να γνωρίζετε ότι η παρατεταμένη χρήση απαιτεί σταδιακή διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής. Προειδοποιήστε τον ασθενή ότι η κατασταλτική δράση αυξάνεται με την κατανάλωση αλκοόλ.⁷⁶</p>
-------------------	---	--	---

Ανοσοκατασταλτικά

Κυκλοσπορίνη ^a (Sabdimune, Neoral) Tacrolimus ^a (Prograf, Protopic) Mycophenolate (CellCept) Αζαθειοπρίνη (Azasan, Imuran)	Καταστέλλει την ανοσολογική απάντηση αναστέλλοντας την αναπαραγωγή λεμφοκυττάρων, παραβιάποντας τα Τ βοηθητικά κύτταρα ή αναστέλλοντας το σχηματισμό	Συμπληρωματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή για την απόρριψη του μοσχεύματος, από του στόματος χορήγηση-χολική κίρρωση, νόσος του Crohn, ελκώδης κολίτιδα.	<p>Παρακολουθείτε για ανεπιθύμητες ενέργειες: υπέρταση, ναυτία, έμετος και λοίμωξη. Παρακολουθείτε για συμπτώματα τοξικότητας: τρόμος, σπασμοί, αλλαγή ψυχικής κατάστασης, οπτικές διαταραχές, νεφροτοξικότητα και νευροτοξικότητα.</p> <p>Παρακολουθείτε τη γενική</p>
---	--	--	---

αντισωμάτων.

εξέταση αίματος, τις εξετάσεις ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, τους ηλεκτρολύτες και το σάκχαρο του αίματος. Να γνωρίζετε σχετικά με τις πολλαπλές ειδικές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα (διγοξίνη, ΜΣΑΦ, ερυθρομυκίνη, βεραπαμίλη, σιμετιδίνη, αλλοπουρινόλη, αναστολείς ΜΕΑ, βαρφαρίνη κ.ά.). Παρακολουθείτε για μεταβολή των επιπέδων των φαρμάκων, νεφροτοξικότητα ή λευκοπενία.⁷⁶

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ - ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΕ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

7.1. Περιγραφή περιστατικού - Ιστορικό

Ασθενής 67 ετών άρρεν με γνωστό ιστορικό χρόνιας ηπατίτιδας Β προσεκομίσθη από το ΕΚΑΒ στο τμήμα επειγόντων περιστατικών στο ΠΓΝΠ με αναφερόμενη αιματέμεση και μέλαινες κενώσεις. Το περιβάλλον αναφέρει (συνοδός – σύζυγος) μέλαινα κένωση μαύρου χρώματος περίπου δύο με τρεις ώρες πριν την προσέλευση, ενώ στη συνέχεια παρουσίασε επεισόδιο αιματέμεσης ζωηρού κόκκινου αίματος μετρίως προς μεγάλης ποσότητας (η συνοδός αναφέρει ότι γέμισε η λεκάνη της τουαλέτας) και αισθήματος ζάλης, εξαιτίας των οποίων και εκλήθη το ΕΚΑΒ. Στη συνέχεια μέχρι τη διακομιδή του στα επείγοντα παρουσίασε άλλα δύο επεισόδια μέλαινων κενώσεων, οι οποίες από τον ίδιο τον ασθενή περιγράφηκαν ως μαύρες κολλώδεις και ιδιαίτερα δύσσομες και υδαρείς κενώσεις.

Από το ατομικό αναμνηστικό του προκύπτουν τα εξής, για τα οποία ενημερώνουμε και τον θεράποντα γιατρό:

- Γνώση ηπατίτιδας Β από εικοσαετίας, για την οποία όμως δεν παρακολουθείται σε κάποιο ηπατολογικό ιατρείο ούτε υπόκειται σε κάποιον τακτικό έλεγχο.
- Γνωστή σκωλικοειδεκτομή σε εφηβική ηλικία.
- Τέλος δεν λαμβάνει κάποια ειδική αγωγή για οποιονδήποτε λόγο ούτε έλαβε ασπιρίνη, αντιπηκτικά ή αντιφλεγμονώδη φάρμακα τον τελευταίο καιρό.

Δεν υπάρχουν άλλα γνωστά προβλήματα υγείας, ούτε ιστορικό γαστρορραγίας και ελκοπάθειας, ούτε γνωστές αλλεργίες και γνωστή έλλειψη του G6PD ενζύμου. Τέλος η συνοδός αναφέρει συχνή χρήση αλκοόλ (καθημερινή χρήση πάνω από δύο ποτήρια την ημέρα).

7.2. Φυσική εξέταση - Εκτίμηση

Στα ζωτικά σημεία του ασθενή παρουσιάζεται θερμοκρασία 36,8°C. Η πίεσή του παρουσιάζεται 86/66mm Hg, δηλαδή έχει υπόταση και οι σφίξεις του 104 /min. Λόγω της υπότασης και της αναφερόμενης αιμορραγίας δεν επιχειρήθηκε δοκιμασία ορθοστατισμού. Ο ασθενής παρουσιάζεται ωχρός με εφίδρωση, ενώ είναι φανερή η παρουσία ξεραμένου αίματος στην μπλούζα του. Από τη φυσική εξέταση ο ασθενής παρουσιάζει ψυχρά άκρα, κολλώδη επιδερμίδα (λόγω εφίδρωσης), ενώ οι σφίξεις του ελέγχονται νηματοειδείς (αχνές) στην κερκιδική αρτηρία. Επίσης παρουσιάζει ικτερική χροιά επιπεφυκότων (κίτρινα μάτια), αραχνοειδείς σπίλους στον κορμό και στα άκρα, καθώς και ήπια κοιλιακή διάταση (υποψία ασκίτη) με θετική δοκιμασία μετακινούμενης αμβλύτητας και ήπια οιδήματα κάτω άκρων. Τέλος, η δακτυλική εξέταση που γίνεται από το γιατρό είναι θετική για αίμα (μέλαινα κένωση) και αρνητική για μάζα (δεν ψηλαφίζεται κάτι στη λήκυθο).

7.3. Νοσηλευτική Διάγνωση

1. Αιμορραγία ασθενούς
2. Υπόταση 86/66mmHg εξαιτίας της αιμορραγίας
3. Πρόληψη αιμορραγικού shock
4. Υποψία ασκίτη
5. Ταχυσφυγμία 104/min – stress
6. Προετοιμασία του ασθενή για μετάβασή του στον όροφο (γαστρεντερολογική κλινική).

7.4. Νοσηλευτικός Σχεδιασμός

1. Σταθεροποίηση του ασθενή
2. Τοποθέτηση φλεβοκαθετήρων για χορήγηση φαρμάκων και πιθανή μετάγγιση αίματος, ώστε να αντιμετωπισθεί η υπόταση και να προληφθεί το αιμορραγικό shock.

3. Προετοιμασία ρινικού καθετήρα και ουροκαθετήρα ώστε να ετοιμασθεί ο ασθενής για την μετάβασή στον όροφο.
4. Καθαρισμός ασθενούς
5. Ενημέρωση ασθενούς και της συνοδούς του.

7.5. Νοσηλευτική αντιμετώπιση - Υλοποίηση

Εξαιτίας του ιστορικού ηπατίτιδας Β και της αιμοδυναμικής αστάθειας έγιναν οι κάτωθι ενέργειες: 1) σε συνεργασία με το γιατρό τοποθετήθηκαν δύο μεγάλες περιφερειακές γραμμές (μία σε κάθε χέρι), 2) έγινε ταυτόχρονη λήψη 20cc αίματος, το οποίο απεστάλη για εργαστηριακό έλεγχο (γενική αίματος, χρόνος πήξης, βιοχημικός έλεγχος επειγόντων). 3) Τέλος, ελήφθη και δείγμα για διασταύρωση και απεστάλη στο τμήμα αιμοδοσίας με παραπεμπτικό με την ένδειξη κατεπείγοντος. Κατόπιν ζητήθηκαν από τον θεράποντα ιατρό τα εξής:

- α) η προετοιμασία τεσσάρων φιαλών αίματος (συμπυκνωμένα ερυθρά),
- β) τεσσάρων φιαλών φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (ffp),
- γ) η χορήγηση φυσιολογικού ορού σε ταχεία ροή
- δ) οξυγονοθεραπεία με ρινικό καθετήρα στα δύο λίτρα ανά λεπτό
- ε) τοποθέτηση ουροκαθετήρα από τον ιατρό (άρρην ασθενής)
- στ) χορήγηση εφάπαξ μίας amp Nexium με αργή ενδοφλέβια χορήγηση.

7.6. Διαφοροδιάγνωση

Λόγω του ιστορικού και των ευρημάτων της φυσικής εξέτασης προεξέχον στη διαφοροδιάγνωση είναι η κίρσορραγία, χωρίς φυσικά επί του παρόντος να μπορεί να αποκλεισθεί άλλης (μη κίρσικής) αιτιολογίας αιμορραγία του πεπτικού.

7.7. Αποτέλεσμα μετά τη νοσηλευτική παρέμβαση - Αξιολόγηση

Μετά την αρχική αναζωογόνηση ο ασθενής παρουσίασε: α) σχετική ανάταξη (βελτίωση) της υπότασης, 96/76mm Hg και β) της ταχυσφυγμίας, 92 σφυγμοί ανά λεπτό και μεταφέρθηκε για ακτινογραφία θώρακος επί κλίνης, ούτως ώστε μετά να μεταφερθεί για εισαγωγή στη γαστρεντερολογική κλινική (όροφο).

Μέχρι να επιστρέψει ο ασθενής με την ακτινογραφία του ενημερώνουμε τη σύζυγο για την κατάσταση της υγείας του, την καθησυχάζουμε και την καθοδηγούμε, ούτως ώστε να στηρίζει τον ασθενή από εδώ και πέρα αποφεύγοντας ακραίες συμπεριφορές που μπορεί να τον επηρεάσουν. Την προτρέπουμε να ζητήσει στήριξη προκειμένου να αντιμετωπίσει ενδεχόμενα συναισθήματα άγχους, πίεσης και κατάθλιψης. Τέλος της παρέχουμε χρήσιμες συμβουλές όσον αφορά το πώς θα καταφέρει να βοηθήσει τον ασθενή να ακολουθήσει πιστά τη φαρμακευτική αγωγή που θα του δοθεί και να αντιμετωπίσει το άγχος και τις φοβίες του που συνδυάζονται με τη χρόνια θεραπεία.

Επίλογος

Το μέλλον για την θεραπεία της ηπατίτιδας

Μια μεγάλη καινοτομία που αναμένεται να βοηθήσει σημαντικά όσους πάσχουν από ηπατική ανεπάρκεια πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά από επιστήμονες στην Ιαπωνία. Ερευνητές του πανεπιστημίου Γιοκοχάμα Σίτι ανακοίνωσαν ότι ανέπτυξαν ιστό ανθρώπινου ήπατος από βλαστοκύτταρα, γεγονός που πιστεύουν ότι θα συμβάλει στη μείωση της έλλειψης μοσχευμάτων.

Όπως αναφέρει η επιθεώρηση Nature, επιστημονική ομάδα ερευνητών και φοιτητών της ιατρικής σχολής του πανεπιστημίου, με επικεφαλής τον Τακανόρι Τακέμπε, προγραμματίσε εκ νέου πολυδύναμα βλαστοκύτταρα, έτσι ώστε, όταν αναμειγνύονται με άλλους τύπους κυττάρων, να μετατρέπονται σε ομάδες κυττάρων που αναπτύσσονται σε συκώτι.

Αυτές οι ομάδες κυττάρων τοποθετήθηκαν στον εγκέφαλο ποντικίου και, σύμφωνα με τους επιστήμονες, άρχισαν να μετατρέπονται σε λειτουργικό ανθρώπινο ήπαρ, που διέθετε και τα αιμοφόρα αγγεία του.

Τα βλαστοκύτταρα έχουν την ικανότητα να μετατρέπονται σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος, ενώ πλέον δεν αποσπώνται μόνο από έμβρυα, τα οποία έτσι καταστρέφονται, αλλά και από ώριμα κύτταρα που έχουν προγραμματιστεί ξανά ώστε να επιστρέψουν στην αρχική τους κατάσταση, από την οποία μπορούν να εξελιχθούν σε οποιονδήποτε τύπο κυττάρων.

Όπως είπε ο Τακανόρι Τακέμπε σε συνέντευξη Τύπου, ο ίδιος και η ομάδα του παρατηρούσαν την ανάπτυξη του ηπατικού ιστού, καθώς γύρω από τον εγκέφαλο, στον οποίο είχαν εμφυτευτεί τα βλαστοκύτταρα, είχε τοποθετηθεί γυάλινο κρανίο «Εξ όσων γνωρίζουμε αυτή είναι η πρώτη φορά που παρουσιάζεται μια γενιά λειτουργικών ανθρώπινων οργάνων από πολυδύναμα βλαστοκύτταρα» αναφέρει η επιστημονική έκθεση, στην οποία τονίζεται παράλληλα ότι η νέα τεχνική δεν έχει δοκιμαστεί στον άνθρωπο, αλλά τα αποτελέσματά της αποδεικνύουν ότι οι επιστήμονες βρίσκονται στον σωστό δρόμο.

Το συκώτι που αναπτύχθηκε έχει μέγεθος μόλις πέντε χιλιοστών, ενώ ανέπτυξε αιμοφόρα αγγεία που συνεργάζονταν με τα αγγεία που υπήρχαν ήδη στον οργανισμό και επιπλέον συμμετείχαν σε συγκεκριμένες λειτουργίες που πραγματοποιούνται από το ανθρώπινο ήπαρ. Οι επιστήμονες πιστεύουν ότι σε

διάστημα δέκα ετών θα είναι σε θέση να αναπτύσσουν ήπαρ για ασθενείς, χρησιμοποιώντας κύτταρα από το δικό τους συκώτι.⁷⁷

Βιβλιογραφία

1. Η Ανατομική του Ανθρώπου, Νικήτας Κακλαμάνης, Αντώνης Καμμάς, Επίτομος, Εκδόσεις “M-EDITION”, Αθηνά 1998.
2. Lippert Ανατομική, Herbert-Lippert, Μετάφραση Ν.Δ. Νηφόρος, Επιμέλεια Ν. Παπαδόπουλος, Επίτομος, Έκδοση 5^η, Επιστημονικές Εκδόσεις «Γρηγόριος Παρισσιανός», Αθηνά 1993.
3. Έγχρωμος Άτλας Ανατομικής του Ανθρώπου, Rohen, Yokochi, Lutjen-Drecoll, Επιμέλεια Κωνσταντίνος Ι.Νάτσης, Παναγιώτης Ν. Σκανδαλάκης, Θέσπις Στ. Δημητρίου, Έκδοση 7^η Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 2011.
4. Στοιχεία Ανατομικής του Ανθρώπου, Δρ. Ιωάννης Χατζημπούγιας Ιατρος Παθολογοανατόμος-Κυτταρολόγος Καθηγητής Ανατομικής, Τεύχος ΙΙ, Εκδόσεις «ΦΙΛΩΤΑΣ», Θεσσαλονίκη, 2003.
5. Ιατρική Εγκυκλοπαίδεια, Αγγελάκης Εμμανουήλ, Εκδόσεις Αγγελάκης 1999.
6. http://www.teachengineering.org/view_activity.php?url=collection/cub_/activity/cub_liver/cub_liver_activity1.xml
7. http://www.hygeia.gr/page.aspx?p_id=614
8. http://preventionearylydetection.blogspot.gr/2012/04/blog-post_6734.html
9. Χειρουργικές Παθήσεις Πεπτικού Συστήματος, Αναστάσιος Ρήγας, Επίτομος, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 1983.
10. Χειρουργική Του Ήπατος Αντώνιος Α. Αντωνιάδης, Έκδοση 1^η, Εκδόσεις University Studio Press Θεσσαλονίκη 2007.
11. <http://helpa-prometheus.gr/?p=352>
12. Παθολογική Φυσιολογία, Α. Φερτάκης, Τόμος 2^{ος}, Εκδόσεις Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 1990.
13. Ηπατίτιδες από Ηπατοτρόπους Ιούς, Κολοκοτρώνης Ε. Αλέξανδρος., Εκδόσεις University Studio Press, Αθήνα 1995.
14. Ηπατίτιδα Β και Πρωτοπαθής Καρκίνος του Ήπατος, Κούτης Κ. Χαρίλαος, Εκδόσεις ΕΛΛΗΝ, Αθήνα 1998.
15. <http://www2.keelpno.gr/blog/?p=1635>
16. Παθολογία Βασικές Αρχές, Frank H.Netter, Marschall S. Runge, M. Andrew Greganti, Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης Γεώργιος Βαϊόπουλος, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης Αθήνα 2009.

17. Εσωτερική Παθολογία, Σωτηρίου Α. Ράπτη, Τόμος 2^{ος}, Επιστημονικές Εκδόσεις Γρηγόριος Παρισιανός – Μαρία Παρισιανού Αθήνα 1998.
18. http://www.doctor4all.gr/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=13:-&catid=6&Itemid=28
19. Βασικές Αρχές Πρωτοβάθμιας Περίθαλψης του Blackwell: Παθήσεις Γαστρεντερικού Συστήματος Και Ήπατος, David W.Hay, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανού, Αθήνα 2005.
20. <http://www.hiv.gr/prolipsi-kai-seksoualiki-ygeia/arrwsties-pou-metadidontai-meto-sex/9.html>
21. Παιδιατρική Πρωτοβάθμιας Φροντίδας, Χρυσανθόπουλος Χρυσανθος, 4^η Βελτιωμένη Έκδοση, Εκδόσεις Μέλισσα, Θεσσαλονίκη 2006.
22. 6^ο Σχολείο Ηπατολογίας, Ν. Μανωλάκη Διευθύντρια Β' Παιδιατρικής Κλινικής Νοσοκομείο Παίδων Αγ. Σοφία 2013
23. Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων-Τμήμα Παρεμβάσεων σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας-Γραφείο ταξιδιωτικής Ιατρικής
24. Ιογενείς Ηπατίτιδες, Ελληνικό Ίδρυμα Γαστρεντερολογίας και Διατροφής, Αθήνα 2003.
25. http://www.gastrenterologoi.gr/index.php?option=com_content&view=article&id=491%3Aipatitida-b&catid=71%3Aenimerotika-arthra&Itemid=346&lang=el
26. Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος, Ηπατίτιδα Β, Επιμέλεια κειμένου, Παπαθεοδωρίδης Γεώργιος. Αθήνα Απρίλιος 2006.
27. http://www.iatronet.gr/newsarticle.asp?art_id=17689
28. <http://preventionearlydetection.blogspot.gr/2011/10/zeffix.html>
29. 6ο Σχολείο Κλινικής Ηπατολογίας, Γεωργιος Β. Παπαθεοδωρίδης Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας, Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο» 2013
30. <http://www.ckaralis.gr/gi/articles/liver/150--c.html>
31. <http://www.routsias-lab.gr/files/Download/Chronic%20Hepatitis%20C%20infection.pdf>
32. 30^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας Τόμος Πρακτικών, Αθήνα 2010
33. http://www.euroclinic.gr/arthro.aspx?lang_id=1&article_id=93
34. <http://www2.keelpno.gr/blog/?p=1657>
35. <http://www.clinical.bioiatriki.gr/analysis/pdfs/a109.pdf>

36. 6^ο Σχολείο Ηπατολογίας, Καλλιόπη Ζάχου Ιατρός Παθολόγος, Παθολογική κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο Παν/μίου Θεσσαλίας 2013
37. http://www.doctor4all.gr/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=246:2009-10-19-14-42-18&catid=18&Itemid=43
38. <http://www.news-medical.net/health/Hepatitis-E-Epidemiology-%28Greek%29.aspx>
39. <http://www.chios-medical.gr/hepatitis%20d.htm>
40. <http://www.mother.gr/displayarticle.asp?articleId=1668>
41. Στοιχεία Παθολογίας, Εξέταση Νοσημάτων του Ανθρώπου κατά σύστημα, Ασημής Π. Παγκάλτσος, Εκδόσεις Μ. Δημοπούλου, Αθήνα 2002.
42. Master Medicine – General And Systematic Pathology, Γενική Και Συστηματική Παθολογική Ανατομική, Paul Bass, Susan Burroughs, Norman Carr, Claire Wan, Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης Χρυσούλα Δ. Σκόπα, Έκδοση 3^η, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 2010.
43. http://www.doctor4all.gr/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=75:2009-03-10-14-50-33&catid=18&Itemid=43
44. 6^ο Σχολείο Κλινικής Ηπατολογίας, Καλλιόπη Πατσιαούρα, Παθολογοανατόμος Διευθύντρια Ιπποκράτειο Θεσσαλονίκης, 2013.
45. 6ο Σχολείο Κλινικής Ηπατολογίας Αλεξάνδρα Αλεξοπούλου, Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Ιπποκράτειο ΠΓΝΑ, 2013.
46. http://www.doctor4all.gr/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=108:2009-02-23-16-35-05&catid=18&Itemid=43
47. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, Π. Ντουράκης Β΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο», Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα 2010.
48. Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ηπατος (Ε.Ε.Μ.Η.), Αλκοολική Ηπατοπάθεια Αθήνα, Μάρτιος 2013.
49. 31^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Ομιλίες Στρογγυλές Τράπεζες, Θεσσαλονίκη 2011.
50. 6ο Σχολείο Κλινικής Ηπατολογίας, Εμμανουήλ Τσόχατζης, Παθολόγος Sheila Sherlock Liver Transplantation Unit, Royal Free Hospital and UCL, London, Θεσσαλονίκη 2013.
51. Robbins Pathologic Basis of Disease, Edition 5th, Publishing by W,B Saunders Company, Philadelphia 1994.

52. <http://www.meddean.luc.edu/lumen/MEdEd/orfpath/cirrhosis.htm>
53. http://www.hepar-p.com.my/liver_diseases.htm
54. Παθολογία ΙΙ, Β. Νικολοπούλου, Χ. Καρατζά, Τόμος 3^{ος}, Εκδόσεις Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα 1998.
55. Παθολογία Ι Stein, Jay H. Stein, Μετάφραση- Επιμέλεια Σ.Ι. Χατζηγιάννης, Τόμος 1^{ος}, Έκδοση 4^η, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 2010.
56. Ειδική Παθολογική Ανατομική, Ν. Παπαχαραλάμπους, Επίτομος, Έκδοση 5^η, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 1986.
57. Cunningham's Textbook of Anatomy, G.J. Romanes, Επίτομος, Edition 10th, Publishing by Oxford University Press, Oxford 1964.
58. Ειδική Νοσολογία, Κ.Δ. Γάρδικα, Επίτομος νέα έκδοση, Επιστημονικές Εκδόσεις «Γρηγόριος Παρισιανός», Αθηνά, 2005.
59. Αγγειακή Και Επεμβατική Ακτινολογία, Έκδοση 2^η, Δ.Μουρίκης, Α.Χατζηϊωάννου, Ιατρικές Εκδόσεις Βήτα, Αθήνα 2004.
60. Βασικές Αρχές Παθοφυσιολογίας, Χ.Μ. Μουτσόπουλος, Δ.Σ. Εμμανουήλ, Επίτομος, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 2000.
61. http://medlabgr.blogspot.gr/2012/08/blog-post_6.html
62. <http://www.surgery.gr/index.php/surgeries/139-surgery-liver/381-mcrc>
63. Επίτομη Ακτινολογία, Άνθιμος Ι. Χριστοφορίδης, Λεωνίδα Παπαδόπουλος, Εκδόσεις University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2000.
64. Zakim and Boyer's Hepatology – A textbook of Liver Disease Sixth Edition, Thomas D. Boyer MD, Michael P. Manns MD, Arun J. Sanyal MBBS, MD, Publishing by Saunders Elsevier 2012.
65. Εγχειρίδιον Παθολογικής και Χειρουργικής Νοσηλευτικής, Burner, Emerson, Επίτομος, Αθήνα 1978.
66. Εγχειρίδιον Θεραπευτικής Costrini V. Nicholas, Thomson M. William, Μετάφραση-Επιμέλεια Δ. Παπαναστασίου, 22^η έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 1979.
67. Πρακτική Άσκηση Νοσηλευτικής ΙΙ, Τσίκος Νικόλαος, Καραγεωργοπούλου Σ. Γραβάνη, Επίτομος, 2^η Έκδοση, Εκδόσεις Έλλην, Αθήνα 1999.
68. <http://www.medandlife.ro/medandlife346.html>
69. Παθολογική και Χειρουργική Κλινική Νοσηλευτική, Αθανάτου Κ. Ελευθερία, Επίτομος, Έκδοση 6^η, Ιατρικές Εκδόσεις Βήτα, Αθήνα 2000.

70. Παθολογική και Χειρουργική Νοσηλευτική, Σαχίνη – Καρδάση Άννα, Πάνου Μαρία, Τόμος 2^{ος}, Έκδοση 2^η, Εκδόσεις Βήτα Ιατρικές Εκδόσεις Μονοπρόσωπη ΕΠΕ, Αθήνα 1997.
71. Παθολογική και Χειρουργική Νοσηλευτική, Σαχίνη – Καρδάση, Πάνου Μαρία, Τόμος 1^{ος}, Έκδοση 2^η, Ιατρικές Εκδόσεις Βήτα, Αθήνα 1997.
72. Κλινική Νοσηλευτική – Βασικές και Ειδικές Νοσηλείες, Αθανάτου Κ. Ελευθερία, Επίτομος, 13^η Έκδοση Αναθεωρημένη, Εκδόσεις Αθανάτου Ελευθερία Κ., Αθήνα 2003.
73. http://www.eom.gr/index.php?option=com_k2&view=item&layout=item&id=53&Itemid=52&lang=el
74. Πρόληψη Και Έγκαιρη Διάγνωση Νοσημάτων Φθοράς, Μπεσμπέας Σ. Σταύρος, Επίτομος, Εκδόσεις Ελληνική Αντικαρκινική Εταιρεία, Αθήνα 2002.
75. http://www.iatrikionline.gr/Gastro_23/5.htm
76. Παθολογική-Χειρουργική Νοσηλευτική, Osborn Kathlin, Wraa Cheryl, Watson Anita, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, Φεβρουάριος 2013.
77. <http://www.dimokratianews.gr/content/17124/%CF%84%CE%B5%CF%87%CE%BD%CE%B7%CF%84%CF%8C-%CE%AE%CF%80%CE%B1%CF%81-%CE%B1%CF%80%CF%8C-%CE%B2%CE%BB%CE%B1%CF%83%CF%84%CE%BF%CE%BA%CF%8D%CF%84%CF%84%CE%B1%CF%81%CE%B1>