



# Kompendium gastroenterologiczne

Maciej Gonciarz, Zbigniew Gonciarz





Maciej Gonciarz, Zbigniew Gonciarz

**KOMPENDIUM  
GASTROENTEROLOGICZNE**

# Kompendium gastroenterologiczne

Maciej Gonciarz, Zbigniew Gonciarz

© Copyright by Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2011

**termedia**

Wszystkie prawa zastrzeżone.

Żaden z fragmentów tej książki nie może być publikowany w jakiegokolwiek formie bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Dotyczy to także fotokopii i mikrofilmów oraz rozpowszechniania za pośrednictwem nośników elektronicznych.

Termedia Wydawnictwa Medyczne  
ul. Kleeberga 2  
61-615 Poznań  
tel./faks +48 61 822 77 81  
e-mail: [termedia@termedia.pl](mailto:termedia@termedia.pl)  
<http://www.termedia.pl>

Termedia Wydawnictwa Medyczne  
Poznań 2011  
Wydanie I

projekt okładki: Olga Reszelska

skład i łamanie: studio graficzne TERMEDIA  
druk: Zakład Poligraficzny *Moś i Łuczak* sp.j.

ISBN: 978-83-62138-49-4

Wydawca dołożył wszelkich starań, aby cytowane w podręczniku nazwy leków, ich dawki oraz inne informacje były prawidłowe. Wydawca ani autor nie ponoszą odpowiedzialności za konsekwencje wykorzystania informacji zawartych w niniejszej publikacji. Każdy produkt, o którym mowa w książce, powinien być stosowany zgodnie z odpowiednimi informacjami podanymi przez producenta. Ostateczną odpowiedzialność ponosi lekarz prowadzący.

---

## Spis treści

|   |     |
|---|-----|
| <b>1. Choroby górnego odcinka przewodu pokarmowego</b>            | 7   |
| 1.1. Choroby czynnościowe przetyku                                | 7   |
| 1.2. Choroby organiczne przetyku                                  | 14  |
| <b>2. Choroby żołądka i dwunastnicy</b>                           | 18  |
| 2.1. Zakażenie bakteriami <i>Helicobacter pylori</i>              | 18  |
| 2.2. Zapalenia żołądka  | 20  |
| 2.3. Wrzód trawienny żołądka i dwunastnicy                        | 24  |
| 2.4. Nowotwory złośliwe żołądka                                   | 30  |
| <b>3. Zespół upośledzonego wchłaniania i trawienia jelitowego</b> | 35  |
| <b>4. Choroby jelita grubego</b>                                  | 41  |
| 4.1. Zespół jelita nadwrażliwego                                  | 41  |
| 4.2. Choroba uchyłkowa jelita grubego                             | 45  |
| 4.3. Nieswoiste zapalenia jelita grubego                          | 48  |
| 4.4. Zakażenia bakteryjne jelit                                   | 56  |
| 4.5. Rak jelita grubego   | 59  |
| <b>5. Choroby wątroby</b>   | 64  |
| 5.1. Laboratoryjne testy diagnostyczne chorób wątroby             | 64  |
| 5.2. Hiperbilirubinemia czynnościowa                              | 72  |
| 5.3. Ostre zapalenia wątroby                                      | 75  |
| 5.4. Przewlekłe zapalenia wątroby                                 | 81  |
| 5.5. Stłuszczeniowe choroby wątroby                               | 88  |
| 5.6. Choroby metaboliczne   | 93  |
| 5.7. Polekowe uszkodzenia wątroby                                 | 97  |
| 5.8. Cholestatyczne choroby wątroby                               | 100 |
| 5.9. Marskość wątroby   | 106 |
| 5.10. Choroby naczyniowe wątroby                                  | 115 |
| 5.11. Nowotwory wątroby   | 120 |

---

|   |     |
|---|-----|
| <b>6. Choroby dróg żółciowych</b>                       | 126 |
| 6.1 Kamica pęcherzyka żółciowego                        | 126 |
| 6.2. Kamica przewodowa                                  | 128 |
| 6.3. Nowotwory dróg żółciowych                          | 129 |
| 6.4. Inne, rzadziej występujące choroby dróg żółciowych | 130 |
| <b>7. Choroby trzustki</b>                              | 134 |
| 7.1. Ostre zapalenie trzustki                           | 134 |
| 7.2. Przewlekłe zapalenie trzustki                      | 139 |
| 7.3. Rak trzustki                                       | 143 |

## Przedmowa

---

Kompendium, które oddajemy do rąk Czytelników, adresowane jest przede wszystkim do lekarzy rodzinnych i innych lekarzy (niewyspecjalizowanych w gastroenterologii), którzy w swej praktyce spotykają się z chorymi z dolegliwościami ze strony układu pokarmowego. Naszym zamiarem było uwzględnienie aktualnej wiedzy, ale ze względu na zakreślone ramy szereg problemów zostało jedynie zasygnalizowanych, bez szerszego omówienia. Staraliśmy się również podkreślać, że za niecharakterystycznymi często objawami chorobowymi może się kryć poważna patologia nowotworowa. Lekarz stykający się z chorym na początkowym etapie diagnostyki może ją od razu skierować na właściwe tory. Będzie dla nas wielką satysfakcją, jeśli kompendium okaże się w tym pomocne.

dr hab. Maciej Gonciarz  
prof. dr hab. Zbigniew Gonciarz





# 1. Choroby górnego odcinka przewodu pokarmowego

## 1.1 Choroby czynnościowe przełyku

### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- Czy występują zaburzenia połykania pokarmów płynnych czy pokarmów stałych?
- Czy występuje uczucie palenia za mostkiem (zgaga)?
- Czy połykanie pokarmów jest bolesne?
- Czy zmniejszyła się masa ciała?
- Czy dolegliwościom towarzyszy odbijanie i ulewianie pokarmów?

### Choroba refluksowa przełyku

**Etiopatogeneza.** Najważniejszą rolę w powstawaniu refluksu treści żołądkowej do przełyku przypisuje się niewydolności bariery antyrefluksowej, głównie niewydolności dolnego zwieracza przełyku (*lower oesophageal sphincter* – LES). W zapaleniu refluksowym przełyku dodatkową rolę odgrywa zawartość zarzucanej treści (np. kwasy żółciowe, treść zasadowa), zwolnione opróżnianie żołądka i zaburzone samooczyszczanie przełyku. Leki, takie jak beta-mimetyki, antagoniści kanału wapniowego, estrogeny, mogą obniżać ciśnienie w LES.

**Obraz kliniczny.** Objawy są niecharakterystyczne. Najczęściej występuje zgaga i ból w klatce piersiowej, nierzadko imitując bóle wieńcowe; do rzadszych objawów zalicza się dysfagię i odynofagię. Objawy pozaprzełykowe, takie jak: bóle uszu, duszność, kaszel, destrukcja szkliwa zębowego, związane są z atypowym przebiegiem choroby refluksowej przełyku (*gastroesophageal reflux disease* – GERD) (maski GERD). Szczególnie u dzieci należy zwrócić uwagę na uporczywe zapalenia ucha środkowego i zatok obocznych nosa. Postaci typowe, trwające nie dłużej niż 10 lat, bez objawów alarmowych, nie wymagają diagnostyki endoskopowej. Objawy długo trwające, alarmowe

(chudnięcie, dysfagia, zwłaszcza progresywna, niedokrwistość, stany podgorączkowe) są wskazaniem do endoskopii celem wykluczenia raka. W postaciach nietypowych, długo trwających i przed kwalifikacją do leczenia chirurgicznego należy wykonać manometrię i pH-metrię przełyku. Powikłaniem GERD może być przełyk Barreta, czyli metaplazja jelitowa powstająca w wyniku długotrwałej ekspozycji nabłonka przełykowego na kwas – jest to stan przedrakowy.

**Leczenie** polega na:

- a) zmianie stylu życia – redukcja masy ciała u chorych z nadwagą, spożywanie posiłków kilka razy dziennie, ograniczenie tłuszczów i wyeliminowanie picia kawy i płynów gazowanych, przyjmowanie pozycji pionowej po jedzeniu (do 3 godz.);
- b) farmakoterapii – stosuje się inhibitory pompy protonowej (IPP) (omeprazol, lanzoprazol i inne) i/lub antagonistów receptora histaminowego  $H_2$  (np. ranitydyna);
- c) interwencji chirurgicznej – najczęściej zastosowanie ma fundoduplikacja laparoskopowa, głównie u chorych z ciężką atypową postacią GERD lub z refluksem zasadowym.

### **Streszczenie**

Przyczyną choroby jest niewydolność bariery antyrefluksowej, głównie niewydolność LES. Leki z grupy beta-mimetyków i antagonistów kanału wapniowego obniżają ciśnienie w LES. Częstym objawem jest zgaga (może imitować bóle wieńcowe), a w atypowym przebiegu GERD – bóle uszu, duszność i kaszel. Długotrwały przebieg, chudnięcie, dysfagia, niedokrwistość oraz stany podgorączkowe wymagają wykonania panendoskopii. Powikłaniem GERD może być przełyk Barreta (metaplazja jelitowa przełyku), co uważa się za stan przedrakowy. W leczeniu znaczenie mają zmniejszenie masy ciała (u osób z nadwagą), wyeliminowanie picia kawy i płynów gazowanych, leki z grupy IPP, ewentualnie antagonistów receptora  $H_2$ ; czasami konieczne jest leczenie operacyjne.

## Achalazja

**Etiopatogeneza.** Achalazja przełyku jest zaburzeniem funkcji mięśniówki gładkiej; rozpoznanie powinno spełniać następujące kryteria: a) podwyższone ciśnienie spoczynkowe w LES, b) brak jego pełnej relaksacji w trakcie połykania, c) zniesienie pierwotnej i wtórnej perystaltyki trzonu przełyku. Zaburzenie to prowadzi do zalegania pokarmu w przełyku i poszerzenia jego światła. W postaci pierwotnej choroba wywołana jest zanikiem hamujących neuronów NANC (*non-adrenergic, non-choloner-gic*), co prowadzi do przewagi neuronów wywołujących skurcz w LES. Przyczynami postaci wtórnej są nowotwory (przełyku, trzustki, płuc), choroby układowe tkanki łącznej, np. twardzina i chłoniak. Szczególną postacią jest południowoamerykańska choroba Chagasa wywołana przez pierwotniaka *Trypanosoma cruzi*. Achalazja jest stanem przedrakowym.

**Obraz kliniczny.** Najbardziej stałym objawem jest dysfagia, początkowo dla pokarmów stałych, a następnie płynnych. Może też wystąpić odynofagia (bolesne połykanie), ból w klatce piersiowej, ulewanie pokarmu, *fetor ex ore*, zwracanie niestrawionego pokarmu, kaszel oraz wyniszczenie. W achalazji pierwotnej czasami obserwuje się poprawę pasażu pokarmu w trakcie próby Valsalvy. W badaniu radiologicznym górnego odcinka przewodu pokarmowego można wykazać zwężenie w dolnej części przełyku, które w późnym okresie przyjmuje postać tzw. ptasiego dziobu. Dodatkowo stwierdza się poszerzenie przełyku i jego rotację wokół osi długiej. Badanie endoskopowe uwidacznia poszerzenie przełyku oraz zwężenie pokryte śluzówką z objawami zapalenia bądź rzadziej – niezmienioną śluzówką. Decydujące znaczenie diagnostyczne ma manometria przełykowa wykazująca zwiększenie ciśnienia spoczynkowego w LES i brak fali perystaltycznej trzonu.

**Leczenie.** Postać pierwotną leczy się endoskopowo (leczenie pneumatyczne lub nastrzykiwanie toksyną botulinową) lub chirurgicznie (miotomia Hallera). Wyjątkowo konieczna jest resekcja przełyku. W postaciach wtórnych zasadnicze znaczenie ma leczenie choroby podstawowej.

### Inne choroby czynnościowe przełyku

Do chorób spastycznych przełyku zalicza się rozlany kurcz przełyku (*diffuse oesophageal spasm* – DES), przełyk miazdzący (korkociągowaty) i nieswoiste zaburzenia motoryki. Szczyt zachorowań przypada między 40. a 50. rokiem życia, częściej chorują kobiety. W przeciwieństwie do achalazji nie stwierdza się destrukcji neuronów, choć u części chorych obserwuje się upośledzenie hamującej funkcji splotu błony mięśniowej.

**Obraz kliniczny** jest niecharakterystyczny. Najczęściej występuje napadowy ból w klatce piersiowej, a następnie dysfagia przemijająca (60%) i zgaga (20%). Wyjątkowo dochodzi do wyniszczenia. Badanie radiologiczne i panendoskopia mają ograniczone znaczenie diagnostyczne. Podstawą rozpoznania jest stwierdzenie zmian w manometrii przełykowej. Czasami jako próbę diagnostyczną stosuje się test z IPP i/lub lekami antydepresyjnymi.

**Leczenie** jest objawowe. Stosuje się IPP w standardowych dawkach (np. omeprazol 20 mg dwa razy dziennie lub pantoprazol 40 mg dwa razy dziennie), czasami leki przeciwdepresyjne i/lub psychoterapię. Zaleca się również leki obniżające ciśnienie w LES, zwłaszcza w DES, takie jak nitraty, antagoniści kanału wapniowego (np. werapamil) i hydralazyna, choć ich skuteczność jest niepewna. Leczenie chirurgiczne i/lub endoskopowe nie jest zalecane.

### Streszczenie

Do chorób czynnościowych przełyku zalicza się: chorobę refluksową, achalazję i rzadko występujące – DES i przełyk korkociągowaty. Wspólnym objawem tych zaburzeń czynnościowych jest ból w klatce piersiowej. W GERD występuje przede wszystkim zgaga, a w achalazji dysfagia i odynofagia. Istotne znaczenie w rozpoznaniu różnicowym mają badania endoskopowe, radiologiczne i manometria przełykowa. Objawy występujące w zaburzeniach czynnościowych przełyku wymagają zawsze różnicowania z chorobami organicznymi, głównie z rakiem przełyku. Leczenie zależy od stwierdzonej patologii:

w GERD stosuje się IPP, w achalazji leczenie endoskopowe i/lub chirurgiczne, a w pozostałych – IPP, antagonistów kanału wapniowego i psychoterapię.

**Pytania sprawdzające:**

- Jaka jest etiopatogeneza GERD?
- Jaka jest etiopatogeneza achalazji?
- Na czym opiera się rozpoznanie GERD, a na czym achalazji?
- Jakie są objawy atypowej postaci GERD?
- Jakie są powikłania GERD?

## 1. Disorders of the upper gastrointestinal tract

---

### 1.1. Oesophageal motility disorders

#### Questions to the patient:

- Do you have any disorders of swallowing liquids or solids?
- Do you have heartburn?
- Do you have chest pain with swallowing?
- Have you lost weight recently?
- Do you often experience belching or spitting?

#### Summary

The main aetiological factor of the disease is insufficiency of the anti-reflux barrier, due to incompetence of the lower oesophageal sphincter (LES) (beta-adrenergic agonists and calcium blockers decrease pressure in LES). The most frequent symptom is heartburn that can resemble angina of cardiac origin; non-typical manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD) include ear pain, breathlessness and cough. Patients with refractory symptoms and presenting losing weight, dysphagia, anaemia and fever should be recommended for oesophago-gastroduodenoscopy. The major complication of GERD is Barrett's oesophagus (intestinal metaplasia); adenocarcinoma can arise from metaplastic epithelium. Treatment: weight loss if overweight, avoid using coffee and carbonated beverages. Medical therapy with proton pump inhibitors (PPIs) (or H<sub>2</sub> receptor antagonists) is recommended; if no improvement is achieved – surgery.

#### Other functional disorders of oesophagus

##### Summary

Achalasia, rarely appearing DES (diffuse oesophageal spasm), and nutcracker oesophagus also belong to oesophageal functional disorders. A common symptom of these oesophageal dysfunctions is chest pain. In GERD the major sign is heartburn,

in achalasia – dysphagia and odynophagia (pain on swallowing). Endoscopy, radiology and oesophageal motility study (EMS) are important for the diagnosis. The final diagnosis of functional disorders should never be made until careful examination excludes the possibility of oesophageal cancer. Treatment: in GERD – therapy with PPIs, in achalasia – endoscopic treatment or surgery. For other disorders – PPIs, calcium blockers and psychotherapy.

## 12. Choroby organiczne przełyku

### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- Czy występuje jeden z następujących objawów: dysfagia, odynofagia, chudnięcie i/lub stany podgorączkowe (gorączki) o niepewnym podłożu?
- Czy chory pali tytoń, pije alkohol, gorącą herbatę?
- Czy rozpoznawano w ostatnich latach zakażenie wirusem HIV?
- Czy występowała zgaga przez długi okres (kilka lub kilkanaście lat)?
- Czy w ostatnim czasie wykonywano badanie endoskopowe lub radiologiczne górnego odcinka przewodu pokarmowego – jeśli tak, jaki był wynik tych badań?

### Choroby infekcyjne przełyku

**Etiopatogeneza.** U osób z prawidłową odpornością i bez zaburzeń motoryki przełyku z reguły nie dochodzi do zakażeń. U chorych z takimi zaburzeniami częste są natomiast zakażenia grzybami (*Candida*), rzadziej wirusami, np. opryszczki (HSV-1), cytomegalii (CMV) i półpaśca (VZV) – szczególnie u osób leczonych immunosupresyjnie lub u osób z nabytym zespołem niedoboru odporności. W tym ostatnim przypadku zdarzają się również infekcje pierwotniakami, np. *Pneumocystis carinii*. Zakażenia bakteryjne, np. prątkiem gruźlicy, przecinkowcem kiły i/lub gronkowcami i paciorkowcami, należą do rzadkości.

**Obraz kliniczny.** Spektrum objawów jest szerokie – od postaci bezobjawowych do ciężkich, wynikających głównie z powikłań. Najczęściej występującymi objawami są *fetor ex ore*, odynofagia i dysfagia. Objawy wynikające z powikłań zapalenia to krwawienie, perforacja z tworzeniem się przetok przełykowo-tchawiczych i/lub oskrzelowych. Dla rozpoznania konieczne jest wykonanie badania endoskopowego z pobraniem materiału do badania histopatologicznego, mykologicznego, bakteriologicznego i ewentualnie do badań molekularnych (PCR) pozwalających na zidentyfikowanie patogenu. Badanie radiologiczne nie ma istotnego znaczenia.



**Leczenie** zależy od czynnika etiologicznego. U chorych z prawidłową odpornością infekcje wirusowe przełyku leczy się objawowo. U chorych na AIDS konieczna jest terapia celowana skierowana przeciwko odpowiedniemu patogenowi. W przypadkach zakażeń grzybiczych i/lub bakteryjnych stosuje się leczenie typowe, np. antybiotykami.

### **Nowotwory przełyku**

**Etiopatogeneza.** Najczęściej występują rak płaskonabłonkowy i gruczolakorak. Zachorowalność ocenia się na 10/100 000 populacji, częściej chorują mężczyźni. Rak płaskonabłonkowy ma ścisły związek z czynnikami środowiskowymi (alkohol, tytoń, promieniowanie jonizujące, picie gorącej herbaty mate), podczas gdy gruczolakorak najprawdopodobniej z chorobą refluksową i przełykiem Barretta.

**Obraz kliniczny** jest niecharakterystyczny. Najistotniejszym objawem jest dysfagia, zwłaszcza progresywna. Niestety pojawia się zwykle późno i źle rokuje. Inne objawy to chudnięcie, niedokrwistość, stany podgorączkowe, odynofagia, a w końcowym okresie duszność i kaszel. Dla rozpoznania istotne znaczenie ma badanie endoskopowe z oceną histopatologiczną pobranego bioptatu (czułość 80–90%, z badaniem cytologicznym – prawie 100%). Do oceny zaawansowania choroby konieczne są: RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, tomografia komputerowa (*computed tomography* – CT) śródpiersia i endoskopia ultrasonografia przełyku (*endoscopic ultrasonography* – EUS).

**Leczenie.** Chorzy z rozpoznaniem przełykiem Barretta powinni być poddani obserwacji zgodnie z obowiązującymi standardami: endoskopowe badanie górnego odcinka przewodu pokarmowego co 2 lata z pobraniem materiału do badania histopatologicznego (biopsja kwadrantowa). Dysplazja wysokiego stopnia (neoplazja nieinwazyjna) jest wskazaniem do ezofagektomii. W przypadku obu raków w niskim stopniu zaawansowania (T1, N0, M0) leczeniem z wyboru jest resekcja chirurgiczna pierwotna lub chemioradioterapia pierwotna (*primary chemoradiotherapy* – pCRT) u chorych, którzy nie mogą być poddani leczeniu chirurgicznemu. Prognoza jest zawsze poważna i zwią-

zana ze stopniem zaawansowania nowotworu. Pięcioletnie przeżycie u chorych w stopniu 0 (Tis, M0, N0) wynosi 95%, w stopniu 1 (T1, N0, M0) – 85–90%, a w stopniu IV < 1%. W wyższych stopniach zaawansowania choroby wykonuje się zabiegi paliatywne chirurgiczne lub niechirurgiczne, umożliwiające żywienie chorych, tj. endoskopowe protezowanie przełyku, laseroterapię, aplikację bimerem argonowym, ablację fotodynamiczną, przezskórną gastrostomię endoskopową (*percutaneous endoscopic gastrostomy* – PEG), żywienie pozajelitowe z zastosowaniem portu.

### Streszczenie

Choroby infekcyjne przełyku u osób immunokompetentnych występują rzadko, są natomiast częstym powikłaniem u chorych na AIDS i/lub leczonych immunosupresyjnie. Rak przełyku wywodzi się z komórek nabłonka płaskiego i wtedy najczęściej ma związek z paleniem tytoniu, pićem alkoholu i niskim statusem ekonomicznym chorego, podczas gdy rak gruczołowy związany jest najprawdopodobniej z chorobą refluksową i przełykiem Barretta. Objawy są niecharakterystyczne, najczęściej występuje dysfagia, niestety zwykle w wysokim stopniu zaawansowania choroby. Zasadnicze znaczenie dla diagnostyki ma badanie histopatologiczne materiału uzyskanego w trakcie endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego. Badanie RTG ma znaczenie drugorzędne. Leczenie jest chirurgiczne lub objawowe w bardziej zaawansowanych stadiach choroby.

### Pytania sprawdzające:

- Jakie czynniki usposabiają do wystąpienia zakażeń przełyku?
- Jakie leczenie należy zastosować w wirusowych zapaleniach przełyku u osób immunokompetentnych, a jakie u chorych na AIDS?
- Jakie wyróżnia się postaci raka przełyku?
- Jakie stany przedrakowe występują w przełyku?
- Na czym polega diagnostyka raka przełyku?

## 12. Organic diseases of oesophagus

### Questions to the patient:

- Do you have one of the symptoms characteristic for dysphagia and odynophagia, and do you observe weight loss, and/or fever without specific reasons?
- Do you smoke cigarettes, drink alcohol or hot tea?
- Have you been diagnosed for HIV infection recently?
- Have you had heartburn for a long period of time (a few or more years)?
- Have you had recently made endoscopic or x-ray examination of upper gastrointestinal tract, if yes, what were the results?

### Inflammatory and neoplastic disease of oesophagus

#### Summary

Immunocompetent patients rarely have oesophageal infectious diseases, but frequently this complication develops in patients with AIDS and in those who are on immunosuppressive regimens. Oesophageal cancer has its origin in: (a) simple epithelium cells – it is associated with smoking, chronic use of alcohol and with low economic status of patients, (b) adenocarcinoma – it is most probably associated with reflux disease and Barrett's oesophagus. Symptoms are non-specific, most often it is dysphagia (frequently at an advanced stage of the disease). Essential for diagnosis is histopathological examination of biopsy specimens obtained during endoscopy. X-ray examination is of secondary importance. Treatment is surgical or symptomatic in more advanced stages of the disease.

## 2. Choroby żołądka i dwunastnicy

### 2.1. Zakażenie bakteriami *Helicobacter pylori*

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) jest pałeczką Gram-ujemną i jednym z najczęściej występujących u człowieka patogenów w skali globalnej. Charakteryzuje się zdolnością do zasiedlania błony śluzowej żołądka i neutralizacji kwasu solnego. Bakteria wymaga do rozwoju warunków ubogotlenowych ze zwiększoną zawartością CO<sub>2</sub>. Szacuje się, że zakażonych jest ok. 50% ludności w krajach wysoko rozwiniętych i ok. 80–90% w krajach rozwijających się. W Polsce zakażenie dotyczy ok. 60% populacji dorosłej, 25% dzieci, 90% chorych z wrzodem dwunastnicy oraz 70% z wrzodem żołądka.

**Obraz kliniczny.** Objawy zakażenia związane są z chorobami, w których *H. pylori* jest czynnikiem etiologicznym. Metody rozpoznania zakażenia *H. pylori*: 1) inwazyjne (materiał pobrany w trakcie badania endoskopowego) – szybki test ureazowy, badanie histopatologiczne, identyfikacja genomu bakterii metodą łańcuchowej reakcji polimerazowej (*polymerase chain reaction* – PCR), hodowle bakteryjne; 2) nieinwazyjne – badania serologiczne i test oddechowy (substrat znakowany C<sup>13</sup>).

**Leczenie.** Zgodnie z Konsensusem Polskiej Grupy Roboczej ds. *Helicobacter pylori* wskazaniem do eradykacji jest: 1) czynny lub przebyty wrzód żołądka i/lub dwunastnicy, 2) przebyta operacja z powodu choroby wrzodowej, 3) zapalenie żołądka (nasilone zmiany z aftami), 4) zmiany przedrakowe (zapalenie zanikowe, metaplazja, dysplazja), 5) resekcja żołądka z powodu wczesnego raka, 6) rak żołądka w rodzinie (do II stopnia pokrewieństwa), 7) polipy gruczołowe i hiperplastyczne żołądka (po polipektomii), 8) chłoniak żołądka typu MALT, 9) choroba Menetiera, 10) dyspepsja czynnościowa, 11) przewlekłe stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), 12) niedokrwistość z niedoboru żelaza o nieustalonej etiologii, 13) małopłytkowość samoistna, 14) życzenie pacjenta.

Schemat terapii I rzutu: 1) IPP w standardowej dawce (np. omeprazol 20 mg dwa razy dziennie + amoksycylina 1000 mg dwa razy dziennie + metronidazol 500 mg dwa razy dziennie); 2) IPP w standardowej dawce + klarytromycyna 500 mg dwa razy dziennie + metronidazol 500 mg dwa razy dziennie; 3) IPP w standardowej dawce + klarytromycyna 2500 mg/dzień + amoksycylina 1000 mg dwa razy dziennie. Terapia I rzutu powinna być prowadzona przez 10–14 dni. W razie niepowodzenia leczenia I rzutu stosuje się czterolekową terapię ratunkową: 1) IPP w standardowej dawce + amoksycylina 1000 mg dwa razy dziennie + metronidazol 500 mg dwa razy dziennie + tetracyklina 250 mg trzy razy dziennie, lub 2) IPP w standardowej dawce + amoksycylina 1000 mg dwa razy dziennie + metronidazol 500 mg dwa razy dziennie + sole bizmutu 120 mg cztery razy dziennie. Jeżeli terapia I rzutu trwała 10 dni, to terapię ratunkową należy przedłużyć do 14 dni. W przypadku niepowodzenia terapii II rzutu należy: 1) ocenić wrażliwość szczepu *H. pylori* na antybiotyki stosowane w leczeniu eradykacyjnym, 2) rozważyć stosowanie lewofloksacyny z amoksycyliną, 3) dołączyć do leczenia probiotyk, o ile nie był stosowany wcześniej, 4) zawsze przedłużyć kolejną terapię do 14 dni, o ile wcześniejsze leczenie trwało 10 dni.

Kontrolę skuteczności eradykacji należy przeprowadzić najwcześniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia, a najlepiej po 6–8 tygodniach. Zgodnie z zaleceniem Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E) preferowane są testy nieinwazyjne, takie jak test oddechowy lub ocena obecności antygeny *H. pylori* w stolcu. Ocena przeciwciał w surowicy może być myląca, bowiem ich podwyższone miano utrzymuje się wiele miesięcy (lat) nawet po skutecznej eradykacji.

## 2.2. Zapalenia żołądka

### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- Czy występuje ból jamy brzusznej, gdzie jest zlokalizowany?
- Czy bólowi towarzyszą inne objawy, takie jak gorączka i biegunka?
- Czy chory zażywał niesteroidowe leki przeciwzapalne, pił alkohol i/lub czy nie wypił innej substancji mogącej powodować zapalenie chemiczne?
- Czy występują jakieś inne objawy spotykane w chorobach z autoagresji?
- Czy występuje zaczerwienienie języka i/lub bolesne połykanie oraz zmniejszenie wydolności fizycznej?

### Ostre zapalenie żołądka

**Etiopatogeneza.** Ostre zapalenie żołądka występuje bardzo często i zazwyczaj wywołane jest NLPZ i/lub alkoholem, jak również urazami i stresem; obserwuje się je też w posocznicy i mocznicy. W wyniku działania czynnika uszkadzającego dochodzi do zmniejszenia przepływu krwi przez śluzówkę i przerwania bariery śluzówkowej.

**Obraz kliniczny.** Zwykle występuje ból nadbrzusza, wymioty, gorączka, utrata łaknienia i biegunka. Do najcięższych powikłań należą krwotok i wstrząs. Rozpoznanie postaci lekkich ustala się zwykle na podstawie wywiadu i badania fizykalnego. Postaci ciężkie wymagają ustalenia czynnika etiologicznego oraz rozległości i ciężkości uszkodzenia. Dotyczy to zwłaszcza oparzeń chemicznych, w których wskazane jest wykonanie badania endoskopowego do 24 godz.

**Leczenie** jest zachowawcze. Zawsze obowiązuje zasada odstawienia środka drażniącego, np. NLPZ. Postaci ciężkie wymagają hospitalizacji i leczenia przyczynowego, np. przeciwbakteryjnego. Tylko wyjątkowo konieczne jest leczenie chirurgiczne, dotyczy to głównie krwotoku, którego nie udaje się oparować metodami zachowawczymi.

## Przewlekłe zapalenie żołądka

**Etiopatogeneza.** Przewlekłe zapalenie żołądka (PZŻ) występuje u ok. 50% osób po 50. roku życia. Najczęstszą przyczyną jest zakażenie *H. pylori*. Wyróżnia się trzy fenotypy PZŻ: a) zapalenie trzonu, autoimmunologiczne (5%), wywołane przeciwciałami przeciw komórkom okładzinowym i czynnikowi wewnętrznemu; autoimmunologiczne PZŻ jest częścią ogólniejszych zaburzeń immunologicznych, na co wskazuje obecność przeciwciał przeciwokładzinowych w takich chorobach, jak: zapalenie tarczycy typu Hashimoto, zespół Sjögrena czy reumatoidalne zapalenie stawów, b) zapalenie antrum wywołane infekcją *H. pylori* (85%) oraz c) zapalenie wieloogniskowe, chemiczne (10%), reaktywne w odpowiedzi na takie czynniki, jak NLPZ, żółć, preparaty żelaza i potasu.

**Obraz kliniczny** jest niecharakterystyczny i zróżnicowany. W zapaleniu autoimmunologicznym dominują objawy hematologiczne w postaci niedokrwistości megaloblastycznej (makrocytoza, hiperchromia) oraz inne objawy niedoboru witaminy B<sub>12</sub>, np. bolesność języka, który staje się krwistoczerwony, oraz objawy neurologiczne, takie jak: zaburzenia snu, parestezje, ataksja, drętwienia. Wyjątkowo może dochodzić do porażeń (objawy neurologiczne częściej dotyczą kończyn górnych niż dolnych). W późniejszych okresach choroby występuje sideropenia wywołana bezkwasem. W pozostałych typach zapaleń dominują takie objawy, jak bóle brzucha, nudności, uczucie gniecienia, zmniejszenie łaknienia (objawy dyspeptyczne). Rozpoznanie opiera się głównie na badaniu histopatologicznym bioptatu śluzówki żołądka. W badaniu endoskopowym stwierdza się szerokie spektrum objawów – od braku zmian, poprzez afty, grudki, aż do zaniku błony śluzowej.

**Leczenie** dietetyczne polega na zmniejszeniu objętości posiłków oraz eliminacji środków drażniących, takich jak alkohol czy ostre przyprawy (należy pamiętać o konieczności zaprzestania przyjmowania preparatów zawierających NLPZ lub sole potasu). Farmakoterapia to głównie IPP, a w razie infekcji *H. pylori* leczenie eradykacyjne zgodnie z przyjętym standardem. Leki antyoksydacyjne mają ograniczone zastosowanie

(np. witamina C 1,0 g/dobę przez 6–12 miesięcy). W zanikowym zapaleniu żołądka należy prowadzić suplementację witaminy B<sub>12</sub> parenteralnie (100 µg jeden raz w miesiącu) do końca życia, a w późniejszym okresie choroby również suplementację żelaza.

### **Streszczenie**

Ostre zapalenie żołądka jest bardzo częste i zazwyczaj wywołane przez NLPZ i/lub alkohol, jak również urazy, stres, posocznicę i mocnicę. Z kolei najczęstszą przyczyną przewlekłego zapalenia żołądka jest zakażenie *H. pylori*. Objawy kliniczne tych dwóch typów zapaleń są różne. W zapaleniu ostrym zwykle występuje ból nadbrzusza, wymioty i gorączka, podczas gdy w zapaleniu przewlekłym dominują objawy hematologiczne w postaci niedokrwistości megaloblastycznej. Rozpoznanie zapalenia ostrego nie wymaga badania endoskopowego poza przypadkami oparzeń chemicznych. Rozpoznanie zapalenia przewlekłego opiera się na badaniu histopatologicznym bioptatu śluzówki. Leczenie – o ile to możliwe – powinno być przy czynowe.

### **Pytania sprawdzające:**

- Jaka jest etiopatogeneza ostrego zapalenia żołądka?
- Jakie są objawy ostrego zapalenia żołądka?
- Jaka jest etiopatogeneza przewlekłego zapalenia żołądka?
- Jakie są objawy przewlekłego zapalenia żołądka?
- Jakie jest postępowanie terapeutyczne w ostrym, a jakie w przewlekłym zapaleniu żołądka?



## 2.2. Gastritis

### Questions to the patient:

- Do you feel abdominal pain, where exactly?
- Is this pain accompanied by fever and diarrhoea?
- Has the patient been taking NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs), drinking alcohol and/or administering other substances which could cause chemical origin inflammation?
- Do you have any other symptoms (characteristic for autoimmune diseases)?
- Has your tongue been red and/or have you had painful swallowing and physical activity?

### Summary

Acute gastritis is most often caused by NSAIDs or alcohol, also by trauma, stress, septicaemia and uraemia. The most frequent aetiological factor of chronic gastritis is *H. pylori*. Clinical symptoms of both diseases are different. Acute gastritis symptoms usually are epigastric pain, vomiting and fever, while in chronic gastritis haematological abnormalities are dominant (megaloblastic anaemia). Recognition of acute gastritis does not need endoscopic examination, except for chemical burns. The diagnosis of chronic gastritis is based on histopathology of biopsy specimens. Treatment should be aetiological, otherwise symptomatic.

### 2.3. Wrzód trawienny żołądka i dwunastnicy

#### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- W którym miejscu występuje ból jamy brzusznej i czy ma związek ze spożywanym pokarmem?
- Czy podjęto wcześniej próby leczenia farmakologicznego i z jakim skutkiem?
- Czy wykonano u chorego kiedykolwiek badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego?
- Czy istnieje rodzinne obciążenie rakiem żołądka?
- Czy wykonano badanie oceniające stan zakażenia *H. pylori*?

**Etiopatogeneza.** Wrzód trawienny (WT) żołądka i dwunastnicy jest przewlekłym, nawracającym schorzeniem o wieloczynnikowej etiologii, charakteryzującym się okresową obecnością owrzodzeń. Do najistotniejszych czynników etiologicznych zalicza się zakażenie *H. pylori* i stosowanie NLPZ (łącznie 70%), pod wpływem których dochodzi do zmiany równowagi między ochroną śluzówki a czynnikami agresji (kwas solny, pepsyna, żółć). Dyskutuje się również udział czynników genetycznych.

**Obraz kliniczny.** Najczęstszym objawem jest ból nadbrzusza występujący u ok. 90% chorych, zwłaszcza pomiędzy północą a godziną trzecią rano (70% chorych). Lokalizacja dwunastnicza choroby dość często charakteryzuje się zmniejszeniem bólu po spożyciu posiłku, podczas gdy żołądkowa – odwrotnie. Do powikłań WT zalicza się krwotok (15%), perforację (7%) i penetrację wrzodu do trzustki (3%). Do czynników ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego zalicza się wiek powyżej 60 lat, chorobę wrzodową w wywiadzie, stosowanie NLPZ i NLPZ łącznie z antagonistami receptora H<sub>2</sub>. Rozpoznanie ustala się za pomocą badania endoskopowego. W każdym przypadku do 65. roku życia należy wykonać test na obecność *H. pylori*; wszystkich chorych powyżej tego wieku leczy się eradykacyjnie, ponieważ odsetek zakażonych sięga 85–90. Badanie endoskopowe umożliwia również pobranie materiału do badania histopatologicznego lub innych badań, np. bakteriologicznych. W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę „maskę brzuszną” niewydolności wieńco-

wej, dyspepsję wrzodopodobną, nowotwory przewodu pokarmowego – w tym raka trzustki, nieswoiste zapalenia jelita grubego i niedokrwienie krezki (angina brzuszna).

**Leczenie** polega na zaprzestaniu stosowania, o ile to możliwe, czynnika uszkadzającego żołądek, np. preparatów zawierających NLPZ i alkoholu. W przypadku zakażenia *H. pylori* stosuje się terapię eradykacyjną według przyjętych standardów. Obecnie, w dobie skutecznej farmakoterapii leczenie chirurgiczne zarezerwowane jest dla powikłań; bardzo rzadko trzeba do niego sięgać, gdy owrzodzenia są odporne na leczenie farmakologiczne. We wrzodach dwunastnicy dla uznania oporności na leczenie przyjmuje się okres dłuższy niż 8 tygodni, w owrzodzeniach żołądka – 12 tygodni. W takich przypadkach należy zweryfikować pierwotne rozpoznanie wrzodu trawiennego, a diagnostykę ukierunkować w pierwszej kolejności na nowotwór złośliwy. Inne przyczyny oporności to *gastrinoma* i nie-subordynacja chorego (zażywanie NLPZ, palenie tytoniu). Do metod chirurgicznych leczenia WT zalicza się wagotomię (totalną, selektywną, superselektywną) i zabiegi resekcyjne, których powikłaniem może być zespół poposiłkowy, biegunka, gastropareza, niedobór żelaza, witaminy B<sub>12</sub> i witaminy D.

## Streszczenie

Wrzód trawienny żołądka i dwunastnicy jest przewlekłym nawracającym schorzeniem o wieloczynnikowej etiologii, charakteryzującym się okresowym powstawaniem owrzodzeń. Do najistotniejszych czynników etiologicznych zalicza się zakażenie *H. pylori* i stosowanie NLPZ (łącznie 70%). Najczęstszym objawem klinicznym jest ból nadbrzusza. Leczenie polega na zaprzestaniu stosowania substancji drażniących śluzówkę (NLPZ, alkohol) i/lub podawaniu leków zmniejszających wydzielanie żołądkowe. W razie zakażenia *H. pylori* konieczne jest leczenie eradykacyjne, stosownie do przyjętych standardów. Leczenie operacyjne jest zarezerwowane dla powikłań WT i dla przypadków opornych na leczenie farmakologiczne.

### 2.3.1. Zapobieganie uszkodzeniom przewodu pokarmowego wywołanym stosowaniem NLPZ

W ostatnich latach leki z grupy NLPZ, szczególnie kwas acetylosalicylowy (*acetylsalicylic acid* – ASA), są bardzo szeroko stosowane, głównie ze wskazań kardiologicznych. Stosowanie tych leków obarczone jest możliwością wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego, głównie górnego odcinka; takie powikłania, jak krwawienia, perforacje czy zwężenia, stanowią poważne zagrożenia dla życia, stąd konieczność skutecznej profilaktyki. Winna ona obejmować pacjentów powyżej 60. roku życia, chorych z wywiadami krwawień z przewodu pokarmowego, choroby wrzodowej, zażywających więcej niż jeden lek z grupy NLPZ lub zażywających poza ASA drugi lek antyagregacyjny, np. klopidogrel, lub też leki przeciwzakrzepowe. Ryzyko gastrotoksycznego działania leków z grupy NLPZ potęguje zakażenie śluzówki żołądka bakteriami *H. pylori*. Dlatego chorzy stosujący wspomniane leki o potencjalnym działaniu gastrotoksycznym powinni być badani endoskopowo lub testem oddechowym w kierunku zakażenia *H. pylori* i ewentualnie odpowiednio leczeni.

W profilaktyce powikłań gastrologicznych spowodowanych NLPZ zastosowanie mają IPP w standardowych dawkach: omeprazol – 20 mg, lanzoprazol – 30 mg, pantoprazol – 40 mg, ezomeprazol – 40 mg, rabeprazol – 20 mg. U chorych leczonych klopidogrelem należy stosować pantoprazol (inne IPP ze względu na metabolizm wątrobowy mogą zmniejszać korzystne działanie klopidogrelu i u chorych po zawale serca zwiększać ryzyko ponownego zawału). W profilaktyce powikłań gastrologicznych wywoływanych przez NLPZ nie należy stosować leków blokujących receptory  $H_2$  (np. ranitydyna; badania nad skutecznością famotydyny nie zostały jeszcze definitywnie zakończone).

#### Pytania sprawdzające:

- Jakie są najczęstsze przyczyny choroby wrzodowej?
- Jakie antybiotyki stosuje się w terapii I rzutu dla uzyskania eradykacji *H. pylori*, a jakie w terapii II rzutu?

- Czy można ocenić skuteczność eradykacji zakażenia *H. pylori* testami serologicznymi?
- Kiedy stosuje się leczenie operacyjne w chorobie wrzodowej?
- Jak należy prowadzić profilaktykę powikłań gastrologicznych powodowanych przez leki z grupy NLPZ?

## 2.3. Peptic ulcer disease

### Questions to the patient:

- Where is abdominal pain located?
- Is it associated with eaten food?
- Have you tried pharmacological treatment and what was its result?
- Has the patient ever had made the endoscopy of upper gastrointestinal tract?
- Is there the inheritance of stomach cancer in the patient's family?
- Have you taken any tests for *Helicobacter pylori* infection?

### Summary

Peptic ulcer disease is characterized by recurrent episodes of ulceration; the most important aetiological factors are: infection with *H. pylori* and NSAIDs (together 70%). The most frequent clinical symptom is epigastric pain. Treatment: discontinuation of alcohol use and NSAIDs is strongly recommended. *H. pylori* infection should be treated according to generally accepted regimens. Drugs that inhibit gastric secretion and exert a cytoprotective effect on the mucosa are commonly used. Surgery may be performed because of complications and intractability (ineffective medical management). Aspirin and other NSAIDs are recently widely used because of cardiac and rheumatological diseases. These drugs cause mucosal injury and thus can induce serious complications such as bleeding, perforation and strictures. That is why if NSAID treatment is recommended (because of well-founded indications) effective prophylaxis is needed.

Prophylaxis should cover all patients over 60 years old, patients with history of gastrointestinal bleeding or peptic ulcer, patients taking more than one drug from NSAIDs or taking another drug to inhibit platelet aggregation, for example clopidogrel or anticoagulants. Gastrotoxicity of NSAIDs is significantly greater if associated with *H. pylori* infection. This is why patients treated with potential gastrotoxic drugs should have endoscopic examination or urea breath test to evaluate infection

and to decide on adequate treatment. In prophylaxis of gastrointestinal complications PPIs are used in the following doses: omeprazole – 20 mg, lansoprazole – 30 mg, pantoprazole – 40 mg, esomeprazole – 40 mg, rabeprazole – 20 mg. Patients treated with clopidogrel should use pantoprazole because other PPIs are metabolized primarily in the liver, which can result in reduced activity of clopidogrel thus risk of recurrent acute coronary episodes increases. In prophylaxis of gastrointestinal complications after using NSAIDs it is not allowed to use H<sub>2</sub> receptor antagonists (for example ranitidine); effectiveness of famotidine is under clinical evaluation.

## 2.4. Nowotwory złośliwe żołądka

### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- Czy występowała wcześniej jakaś długotrwała choroba żołądka?
- Czy występują bóle nadbrzusza i/lub wstręt do pokarmów mięsnych?
- Czy dolegliwości są związane z ubytkiem masy ciała?
- Czy występuje sinawe lub czerwone napadowe zabarwienie skóry?
- Czy w ostatnich kilku miesiącach wykonywana była gastroscopia – jeśli tak, to jaki był wynik tego badania?

### Rak żołądka

**Etiopatogeneza.** Pod względem budowy histologicznej wyróżnia się gruczolakoraka, charakteryzującego się wysokim zróżnicowaniem tkania gruczołowego (podobnie jak w jelicie grubym – stąd nazwa „rak jelitowy”) i gruczolakoraka rozlanego naciekającego, o włóknistym zrębie – mniej zróżnicowanego. Czynniki ryzyka wystąpienia raka żołądka są: a) dla raka umiejscowionego w dnie, trzonie, części przedodźwiernikowej i w odźwierniku – zakażenie *H. pylori*, przewlekłe zapalenie żołądka (szczególnie zanikowe) związane lub niezwiązane z infekcją *H. pylori*, metaplaszja jelitowa, dieta bogata w sól i azotany (te ostatnie pod wpływem flory bakteryjnej ulegają przekształceniu w karcynogenne nitrozoaminy) i stany po przebytej dawno (10–15 lat) resekcji żołądka, b) dla raka okolicy połączenia przełykowo-żołądkowego – metaplaszja Barretta w przełyku i palenie tytoniu (zakażenie *H. pylori* nie odgrywa tu roli). U ok. 10% chorych można wykazać występowanie rodzinne, związane z mutacją genu *CDH1*. Na podstawie obrazu makroskopowego (klasyfikacja Bormana) wyróżnia się cztery podtypy: rak polipowaty, wrzodziejący, grzybiasty i rozlany (*linitis plastica*). Wczesne stadium raka (tzw. wczesny rak żołądka) oznacza, że naciek nowotworowy nie przekracza błony podśluzowej, niezależnie od tego czy istnieją już przerzuty do węzłów chłonnych (co występuje rzadko), czy nie. Pomimo że



rozpoznanie wczesnego raka można ustalić z dużym prawdopodobieństwem przedoperacyjnie, to jednak o ostatecznym rozpoznaniu decyduje badanie histopatologiczne resektowanego żołądka. W ocenie stopnia zaawansowania klinicznego raka powszechnie używa się klasyfikacji TNM (T – głębokość inwazji guza pierwotnego, N – zajęcie węzłów chłonnych, M – obecność odległych przerzutów). Parametry te ocenia się w skali od 0 do 4.

**Obraz kliniczny.** Wczesne okresy choroby są bezobjawowe – na tym etapie rozpoznanie ustala się prawie zawsze na podstawie badania endoskopowego wykonywanego z innego powodu. Później mogą wystąpić bóle w nadbrzuchu, zgaga, niesmak w ustach, wstręt do mięsa, wreszcie wyniszczenie i/lub krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego i niedrożność odźwiernika. Ponieważ rak żołądka wcześniej daje przerzuty do odległych narządów, często rozpoznawany jest w okresie powikłań w postaci wodobrzusza (przerzuty do otrzewnej i wątroby), guza Krukenberga (przerzut do jajników) i/lub guza Virchova (przerzut do węzłów chłonnych nadobojczykowych).

Rozpoznanie raka żołądka ustala się głównie na podstawie badania endoskopowego, które poza oceną makroskopową daje możliwość pobrania wycinka do badania histopatologicznego. Czułość i swoistość panendoskopii i badania histopatologicznego pobranego wycinka błony śluzowej wynosi odpowiednio 95% i 99%. Badanie radiologiczne żołądka ma raczej zastosowanie w ocenie stopnia niedrożności, a nie w samym rozpoznaniu raka. Inne metody obrazujące (EUS, CT, RTG klatki piersiowej) mają znaczenie dla oceny zaawansowania klinicznego choroby.

**Leczenie.** Postępowaniem radykalnym jest resekcja chirurgiczna (totalna, proksymalna, dystalna) u chorych z zaawansowaniem T1, T2, N0. Pięcioletnie przeżycia w tej grupie chorych przekraczają 50%. Wyższy stopień zaawansowania cechy T jest wskazaniem do przedoperacyjnej terapii neoadiuwantowej (zmniejszenie masy guza przed zabiegiem resekcyjnym) i/lub pooperacyjnej terapii adiuwantowej (uzupełnienie leczenia operacyjnego i poprawa odległego rokowania). Leczenie metodami

endoskopowymi ma charakter paliatywny, są one wykorzystywane do udrażniania przewodu pokarmowego i/lub leczenia krwawień (bimer argonowy, laser neodymowo-jagowy, protezowanie).

### **Chłoniak żołądka**

Chłoniak wywodzący się z limfocytów B śluzówki żołądka (*mucosa-associated lymphoid tissue* – MALT) jest najczęstszym, poza rakiem, nowotworem żołądka.

**Etiopatogeneza.** Najważniejszym czynnikiem o znaczeniu etiopatogenetycznym jest zakażenie śluzówki żołądka przez *H. pylori* z towarzyszącym zapaleniem przewlekłym, ewentualnie metaplazją jelitową.

**Obraz kliniczny** jest podobny jak w raku żołądka, podobnie też ustala się rozpoznanie. W obrazie endoskopowym zwraca uwagę nieregularność i pogrubienie fałdów błony śluzowej żołądka oraz liczne nadżerki i owrzodzenia. W przeciwieństwie do raka, wiele przypadków chłoniaka typu MALT udaje się rozpoznać w okresie wczesnym; skuteczna eradykacja *H. pylori* może dać wtedy długotrwałą remisję. W bardziej zaawansowanych stadiach choroby postępuje się według zasad przyjętych w leczeniu chłoniaków wywodzących się z limfocytów B.

Inne nowotwory występują rzadko. Są to rakowiaki, nowotwory podścieliskowe (*gastrointestinal stromal tumor* – GIST), mięśniako-mięsaki gładkokomórkowe i inne. Rakowiaki występują w formie wieloguzkowej, o stosunkowo łagodnym przebiegu lub łącznie z zespołem mnogiej gruczolakowatości wydzielniczej typu I (*multiple endocrine neoplasia type 1* – MEN 1), który charakteryzuje się dużą złośliwością i wczesnym powstawaniem przerzutów. Objawy ogólne, czyli sinawe lub czerwone napadowe zabarwienie skóry, zależą od wytwarzania w nadmiarze tryptofanu lub serotoniny. Nowotwory podścieliskowe zwykle występują jako guzy pojedyncze, a ich pierwszym objawem klinicznym jest często masywny krwotok z żołądka.

**Leczenie**, o ile to możliwe, polega na zabiegach resekcyjnych. W rakowiaku z przerzutami stosuje się chemioterapię i analogi somatostatyny, a w guzach podścieliskowych – imatinib.

## Streszczenie

Najczęstszym nowotworem złośliwym żołądka jest rak, który występuje w postaci wysoko zróżnicowanego gruczolakoraka lub gruczolakoraka rozlanego naciekającego – mniej zróżnicowanego. Czynnikiem ryzyka są: zakażenie *H. pylori*, metaplaszja jelitowa, palenie tytoniu i inne. Wczesne okresy choroby przebiegają bezobjawowo i wtedy rozpoznanie można ustalić tylko w badaniu endoskopowym i histopatologicznym biopsji. W okresie objawowym dominują bóle nadbrzusza, brak apetytu, wstręt do mięsa i chudnięcie. Krwawienia i niedrożność zwykle występują późno. Drugim pod względem częstości występowania nowotworem żołądka jest chłoniak z limfocytów B śluzówki związany etiopatogenetycznie z zakażeniem *H. pylori*. Skuteczna eradykacja *H. pylori* może dać długotrwałą remisję. Inne nowotwory żołądka występują bardzo rzadko.

## Pytanie sprawdzające:

- Jaka jest budowa histopatologiczna raków żołądka?
- Jakie są czynniki ryzyka wystąpienia raka, a jakie chłoniaka?
- Co rozumie się przez określenie „wczesny rak żołądka”?
- Jaki jest odsetek pięcioletniego przeżycia po chirurgicznej resekcji żołądka u chorych z zaawansowaniem T1, T2, N0?
- Jakie są objawy rakowiaka?

## 2.4. Gastric neoplasms

### Questions to the patient:

- Have you had any kind of long-lasting stomach disease?
- Do you have epigastric pain and/or nausea at meat?
- Is your problem connected with losing weight?
- Do you experience greyish or reddish paroxysmal skin flushing?
- Have you had gastroscopy made recently – what was its result?

### Summary

The most frequent stomach neoplasm is cancer, which appears as well differentiated adenocarcinoma or infiltrative adenocarcinoma – less differentiated. The main risk factors are: *H. pylori* infection, intestinal metaplasia, smoking (and others). Early stages of the disease are asymptomatic (diagnosis can be made only by endoscopy and histology). In the symptomatic phase of disease epigastric pain, loss of appetite, aversion to meat and weight loss are dominant symptoms. Bleeding and obstruction occur late.

The second most frequent stomach neoplasm is B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue; it is associated with *H. pylori* infection. Effective treatment of *H. pylori* can be preceded by long-term remission. Other types of gastric neoplasms are rare.

### 3. Zespół upośledzonego wchłaniania i trawienia jelitowego

#### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- Czy oddawanie stolca ma bezpośredni związek czasowy z przyjętym pokarmem?
- Czy stolce są luźne i czy mają wygląd „tłuszczowaty”?
- Czy występuje brak apetytu i chudnięcie?
- Czy występują dolegliwości bólowe, które mogłyby wskazywać na chorobę trzustki?
- Czy pojawienie się luźnych stolców miało związek czasowy z pojawieniem się żółtaczki (jeśli taka wystąpiła)?

Przez upośledzone wchłanianie i trawienie jelitowe rozumie się zaburzenie tych procesów dotyczące jednego lub kilku składników normalnie zawartych w diecie. Najczęściej występuje zespół objawów, na który składają się obfite, luźne, cuchnące stolce i ubytek masy ciała. Różnicowanie z innymi przyczynami biegunek może być trudne. Przyczyną zespołu złego wchłaniania i trawienia jelitowego mogą być zaburzenia funkcji różnych narządów:

- a) niewydolność egzokrynną trzustki (przewlekłe zapalenie i rak trzustki),
- b) niedobór kwasów żółciowych (zespół przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego, choroba Leśniowskiego-Crohna),
- c) choroby dotyczące śluzówki jelita cienkiego (celiakia, choroba Whipple’a, zapalenia poradiacyjne, niedokrwienie, chłoniaki jelita, choroba Leśniowskiego-Crohna, amyloidoza),
- d) pierwotny niedobór laktazy i abetalipoproteinemia,
- e) limfangiektazja jelitowa.

W diagnostyce zespołów upośledzonego wchłaniania i trawienia jelitowego zastosowanie ma szereg metod diagnostycznych, głównie laboratoryjnych i badanie histopatologiczne śluzówki jelita cienkiego.

Oznaczanie zawartości tłuszczu w stolcu jest metodą wartościową, jednak trudną do przeprowadzenia ze względu na opór

pacjenta związany ze zbiórką stolca i niechęć laboratoriów do wykonywania tego typu badań. Przy stosowaniu przez 3 dni diety zawierającej 80–100 g tłuszczu na dobę prawidłowo wydalą się ze stolcem nie więcej niż 6 g tłuszczu na dobę.

Test tolerancji ksylozy jest uważany za skriningowy dla oceny wchłaniania przez śluzówkę jelita cienkiego na całym jego przebiegu. Po wypiciu 25 g ksylozy rozpuszczonej w 500 ml wody w 5-godzinnej zbiórce moczu prawidłowo stwierdza się więcej niż 5 g ksylozy. W trakcie tych 5 godzin badany winien wypić dodatkowo ok. 1 litra wody, by wyrównać ewentualne niedobory płynów i związany z tym skąpomocz.

Zastosowanie może mieć również szereg innych badań: test wchłaniania laktozy, test absorpcji witaminy B<sub>12</sub> (test Schillinga) i inne.

Ad a) Niewydolność egzokrynną trzustki jest najczęściej spowodowana przewlekłym zapaleniem tego narządu. Zaburzenia trawienia dotyczą w tym przypadku zarówno tłuszczów, jak i białek oraz węglowodanów. Obraz kliniczny przewlekłego zapalenia trzustki pozwala zwykle na powiązanie objawów upośledzonego trawienia z tą chorobą.

Ad b) Niedobór kwasów żółciowych w jelitach może być spowodowany niewystarczającym ich wydalaniem z wątroby do dróg żółciowych, jak to ma miejsce np. w pierwotnej marskości żółciowej wątroby (*primary biliary cirrhosis* – PBC), lub przeszkodą w odpływie żółci z przewodów żółciowych do dwunastnicy, np. w kamicy przewodowej, pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych (*primary sclerosing cholangitis* – PSC) czy raku brodawki Vatera.

W zespole przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego dochodzi do dekonjugacji kwasów żółciowych (przez enzymy bakteryjne), które odgrywają aktywną rolę w absorpcji tłuszczu. W diagnostyce duże znaczenie ma test oddechowy po podaniu znakowanego C<sup>14</sup> glikocholanu. Zwiększona ilość C<sup>14</sup>O<sub>2</sub> w wydychanym powietrzu przemawia za rozpoznaniem przerostu flory bakteryjnej. Podobny wynik można uzyskać w chorobach końcowego odcinka jelita

cienkiego, w których dochodzi do zmniejszonego wchłaniania kwasów żółciowych w tym obszarze, w związku z czym zwiększona ich ilość dostaje się do jelita grubego i tu ulega dekonjugacji przez enzymy bakteryjne.

Ad c) Celiakia jest enteropatią wynikającą z uczulenia na jeden ze składników pokarmowych – gluten. Uczulenie obejmuje śluzówkę – początkowo w części proksymalnej, stopniowo obejmuje dalsze odcinki. W części proksymalnej wchłaniane są żelazo, wapń i kwas foliowy – stąd niedobory tych substancji w organizmie już w początkowych okresach choroby. Rozpoznanie choroby, poza obrazem klinicznym, opiera się na badaniu histopatologicznym bioptatu śluzówki jelita cienkiego i wykazaniu w surowicy obecności przeciwciał przeciw *endomysium* (EmA) lub przeciw tkankowej transglutaminazie w klasie IgA. Przeciwciała przeciwwgliadynowe (AGA) i przeciwtretikulino-we (ARA) są mniej swoiste. Biopiat śluzówki do badania histopatologicznego należy pobrać endoskopowo z końcowego odcinka dwunastnicy (inne metody są mniej dostępne). Obraz histopatologiczny wykazuje różnie nasilony zanik kosmków jelitowych, przerost krypt i naciek zapalny w *lamina propria*. Często stwierdza się nieswoiste zmiany w aktywności „enzymów wątrobowych”, głównie A1AT. Izolowany wzrost aktywności fosfatazy zasadowej (FZ) najczęściej związany jest z osteomalacją. Chorzy z PBC winni podlegać skринingowi w kierunku celiakii, gdyż istnieje związek pomiędzy tymi chorobami. Zasadniczym leczeniem – trwającym do końca życia – jest stosowanie diety bezglutenowej, czyli wykluczenie produktów pochodzących z pszenicy, jęczmienia, żyta i owsa, dozwolone są ryż, soja i produkty z nich pochodzące. Należy pamiętać, że kapsułki niektórych leków mogą zawierać gluten i zażywanie tak konfekcjonowanych leków przekreśla skuteczność leczenia.

Choroba Whipple’a (lipodystrofia jelitowa) jest chorobą ogólnoustrojową wywołaną bakterią *Tropheryma*

*whipplei*. Na poziomie jelita cienkiego charakteryzuje się naciekami makrofagów w blaszce właściwej barwiącymi się PAS-dodatnio, co świadczy o obecności w nich martwych bakterii, oraz różnie nasilonym zanikiem kosmków jelitowych. W leczeniu stosuje się antybiotyki: penicylina prokainowa – 1,2 mln j./dobę oraz streptomycyna – 1,0 g/dobę przez dwa tygodnie, później lek złożony – 960 mg kotrimoksazolu (800 mg sulfametoksazolu i 160 mg trimetoprimu) dwa razy na dobę przez jeden rok. Zastosowanie mogą też mieć inne antybiotyki, jak cefalosporyny, tetracykliny i makrolidy.

W leczeniu zespołu upośledzonego wchłaniania i trawienia jelitowego w takich schorzeniach, jak chłoniaki jelita, niedokrwienie jelit czy choroba Leśniowskiego-Crohna, zasadnicze znaczenie ma leczenie choroby podstawowej.

Ad d) Pierwotny (dziedziczny) niedobór laktazy w rąbku szczoteczkowym kosmków występuje rzadko u mieszkańców Europy i Ameryki Północnej, często natomiast w Afryce, Azji, Ameryce Środkowej i Południowej. Typowym objawem jest wodnista biegunka pojawiająca się w kilka minut po spożyciu mleka. W leczeniu zasadnicze znaczenie ma wyeliminowanie mleka i produktów mlecznych z diety.

Abetalipoproteinemia jest powodem oddawania tłuszczowych stolców. W surowicy wykazuje się niskie stężenia cholesterolu, trójglicerydów i brak beta-lipoprotein. W leczeniu stosuje się dietę ubogą w trójglicerydy zawierające długołańcuchowe kwasy tłuszczowe.

Ad e) Limfangiektazja jelitowa jest wynikiem utrudnionego drenażu chłonki z jelita cienkiego. Patologia ta może pojawić się wtórnie w przebiegu takich chorób, jak: niewydolność serca, choroba Whipple'a, chłoniak, włóknienie pozaotrzewnowe i przerzuty raka, oraz pierwotnie – jako choroba dziedziczna lub „idiopatyczna”. Badanie histopatologiczne bioptatu śluzówki jelita wykazuje poszerzone naczynia limfatyczne w kosmkach jelitowych.



Poza leczeniem choroby podstawowej zastosowanie ma dieta z ograniczeniem triglicerydów zawierających długołańcuchowe kwasy tłuszczowe i suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.

### **Streszczenie**

Upośledzone wchłanianie i trawienie jelitowe może dotyczyć jednego lub kilku składników diety. Najważniejszym objawem są luźne stolce, często zawierające znaczną ilość tłuszczu. Głównymi przyczynami upośledzonego wchłaniania i trawienia jelitowego są niewydolność egzokrylna trzustki, niedobór kwasów żółciowych i choroby dotyczące śluzówki jelita cienkiego, jak np. celiakia, chłoniaki czy zapalenia poradiacyjne. Celiakia jest enteropatią wynikającą z uczulenia na gluten (produkty przygotowane z pszenicy, jęczmienia, żyta i owsa) – dla jej wykazania konieczne jest badanie histopatologiczne bioptatu śluzówki jelita cienkiego i wykazanie obecności przeciwciał przeciw *endomysium* (EmA) lub przeciw transglutaminazie tkankowej w surowicy. Badaniem o charakterze skринingowym w diagnostyce zespołów upośledzonego wchłaniania jelitowego jest test ksylozowy (wynik nieprawidłowy nie przesądza o rozpoznaniu). Leczenie zależy od przyczyny upośledzenia wchłaniania i trawienia jelitowego. W celiakii dieta całkowicie bezglutenowa winna być prowadzona przez całe życie.

### **Pytania sprawdzające:**

- Jakie mogą być przyczyny zespołu upośledzonego wchłaniania i trawienia jelitowego?
- Jakie są zasady leczenia celiakii?
- Które produkty roślinne są dozwolone w diecie chorych na celiakię?
- Które badania laboratoryjne wskazują na patologię końcowego odcinka jelita cienkiego?
- Jaki jest obraz histopatologiczny bioptatu jelita cienkiego w chorobie Whipple'a, a jaki w limfangiektazji jelitowej i celiakii?

### 3. Malabsorption

---

#### Questions to the patient:

- Does defecation occur within minutes after ingesting food?
- Are your stools loose and look greasy and pasty (steatorrhea)?
- Is it related to losing your appetite and losing weight?
- Do you feel pain related to pancreatic disease?
- Does loose stool coincide with jaundice?

#### Summary

Malabsorption and maldigestion connotes the failure to absorb or digest normally one or more dietary constituents. The dominant symptom of malabsorption is loose stools, frequently containing a lot of fat. The most common causes of malabsorption and maldigestion are pancreatic exocrine insufficiency, bile acid insufficiency and mucosal disorders of the small bowel such as coeliac disease, lymphoma, and radiation enteritis. Coeliac disease is enteropathy caused by allergic reaction to gluten, a constituent of wheat, barley, rye and oats. The diagnosis rests on the typical small bowel biopsy and serum anti-endomysial or anti-trans-glutaminase antibodies. Xylose tolerance test can be used as a screening test for small intestinal disorders, but abnormal results can be of non-diagnostic value. Therapy of malabsorption/maldigestion syndrome should be based on aetiology. The treatment of coeliac disease is primarily the rigorous restriction of all dietary gluten – this must be life-long.

## 4. Choroby jelita grubego

### 4.1. Zespół jelita nadwrażliwego

#### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- Które z dolegliwości wysuwają się na pierwszy plan?
- Czy bóle brzucha ustępują po oddaniu stolca?
- Czy pojawienie się bólów brzucha wiązało się ze zmianą częstości wypróżnień?
- Czy w stolcu pojawiała się świeża krew?
- Czy w ostatnim okresie nie stwierdzano niedokrwistości?

**Etiopatogeneza.** Przez zespół jelita nadwrażliwego rozumie się chorobę czynnościową charakteryzującą się bólami jamy brzusznej i/lub zaburzeniami rytmu wypróżnień utrzymującymi się co najmniej przez 3 miesiące. Według akceptowanej dość powszechnie opinii ekspertów (Kryteria Rzymskie II) chorobę rozpoznaje się, gdy „w ciągu ostatnich 12 miesięcy co najmniej przez 12 tygodni (niekoniecznie kolejnych) występował dyskomfort lub ból brzucha, który miał co najmniej dwie z następujących trzech cech: a) ustępował po wypróżnieniu, b) jego pojawienie wiązało się ze zmianami częstości wypróżnień, oraz c) wiązało się ze zmianami wyglądu stolca”. W naszej szerokości geograficznej częściej chorują kobiety. U podstaw choroby leżą zaburzenia motoryki żołądka i jelit (powodujące skrócenie lub wydłużenie pasażu jelitowego), nadwrażliwość czuciowa w zakresie unerwienia trzewnego i zaburzona funkcja ośrodkowego układu nerwowego. Podnosi się również rolę przebytych zakażeń bakteryjnych przewodu pokarmowego, nietolerancji niektórych pokarmów, zaburzeń hormonalnych i uwarunkowań psychologicznych.

**Obraz kliniczny.** Objawy są niecharakterystyczne, pojawiają się zwykle w 4.–5. dekadzie życia. Najczęściej występuje ból brzucha, a w dalszej kolejności biegunka (postać biegunkowa), zaparcie (postać zaparciowa) lub jedno i drugie (postać miesza-

na). Może dojść zmiana rytmu wypróżnień z obecnością śluzu w stolcu, choć zdecydowanie częściej objawy te pojawiają się w chorobach organicznych. Badaniem palpacyjnym stwierdza się bolesność nad całą jamą brzuszną, czasami udaje się wyczuć obkurczone i bolesne fragmenty jelita grubego.

W rozpoznaniu różnicowym należy przede wszystkim brać pod uwagę choroby organiczne – raka jelita grubego oraz nieswoiste zapalenia jelita grubego. Pomocne są w tym badania laboratoryjne: OB, pełna morfologia krwi obwodowej (stężenie Hb, średnia objętość krwinki czerwonej, średnie stężenie Hb w krwince czerwonej mogą świadczyć o niedokrwistości i niedoborach żelaza, często spotykanych w chorobach organicznych jelita grubego), badanie kału na obecność pasożytów i lamblii (test EIA). Bierze się też pod uwagę nadczynność tarczycy, choroby metaboliczne, zespół kontaminacji bakteryjnej jelit, zaburzenia psychiczne i choroby układowe. Jeżeli chory nie przekroczył 45. roku życia i nie ma podejrzeń chorób organicznych jelita grubego, badanie kolonoskopowe nie jest potrzebne. W pozostałych przypadkach badanie to jest konieczne, zwłaszcza gdy istnieją objawy alarmowe. Osoby po 50. roku życia (bez objawów alarmowych) mogą być w Polsce objęte programem badań przesiewowych dla wczesnego wykrywania raka jelita grubego.

**Leczenie** jest zwykle objawowe. Wyjaśnienie choremu czynnościowego charakteru dolegliwości ma podstawowe znaczenie (uspokojenie obaw o poważną chorobę, czasami trudno osiągalne). Należy dążyć do modyfikacji przyzwyczajeń żywieniowych, tj. do zmiany diety niskobłonnikowej na wysokobłonnikową i do redukcji spożycia cukrów prostych. Leczenie farmakologiczne ma ograniczone znaczenie. Doraźnie można stosować leki rozkurczowe, ewentualnie zastosowanie znajdują antagoniści receptora 5-HT<sub>3</sub> (np. alosetron) i agoniści receptora 5-HT<sub>4</sub> (np. tegaserod). U niektórych chorych skuteczne jest leczenie psychologiczne (hipnoza, leczenie behawioralne, kognitywne, psychoanaliza). U ok. 10% pacjentów dolegliwości ustępują samoistnie w ciągu roku.

## Streszczenie

Zespół jelita nadwrażliwego jest chorobą czynnościową charakteryzującą się bólami jamy brzusznej i/lub zaburzeniami rytmu wypróżnień utrzymującymi się co najmniej przez 3 miesiące w ciągu ostatnich 12 miesięcy. W rozpoznaniu różnicowym należy brać pod uwagę choroby organiczne (rak jelita grubego, nieswoiste zapalenia jelita grubego). U chorych poniżej 45. roku życia niemających objawów alarmowych (krew w stolcu, niedokrwistość) badanie kolonoskopowe nie jest konieczne. Leczenie jest objawowe, długotrwałe i często nieskuteczne, gdyż podstawowy warunek skuteczności terapii, mianowicie wyzbycie się przez chorego obaw o poważną chorobę organiczną, jest trudno osiągalny. W diecie należy zredukować ilość cukrów i tłuszczów, a zwiększyć ilość błonnika.

## Pytanie sprawdzające:

- Co rozumie się przez określenie „zeszół jelita nadwrażliwego”?
- Jakie są kryteria dla rozpoznania tego zespołu?
- Jakie choroby organiczne jelita grubego należy brać pod uwagę w różnicowaniu?
- Jakie choroby niezwiązane z układem pokarmowym należy brać pod uwagę w różnicowaniu?
- Jakie powinny być główne zalecenia terapeutyczne?

## 4. Bowel diseases

---

### 4.1 Irritable bowel syndrome

#### Questions to the patient:

- Which symptoms are foregrounded?
- Does the abdominal pain stop after defecation?
- Is abdominal pain associated with bowel altered habits?
- Is there fresh blood in your stool?
- Have you been diagnosed with anaemia recently?

#### Summary

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional disease characterized by abdominal pain and altered bowel habits lasting for a minimum of 3 months during the last 12-month period. Differential diagnosis should take into consideration organic disorders (colorectal cancer, IBD). For patients under 45 years of age who do not have alarming symptoms (bloody stool, anaemia) colonoscopy is not indicated. Treatment is symptomatic, long lasting and often ineffective. Patients who suffer from serious organic disease, especially from cancer phobia, are relieved to learn that they are cancer-free, but many refuse IBS diagnosis. Patients should avoid foods containing large quantities of sugar and fat, and a high-fibre diet is recommended.

## 4.2. Choroba uchyłkowa jelita grubego

### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- Czy występują bóle jamy brzusznej?
- Czy występują wzdęcia, biegunki lub zaparcia?
- W którym roku życia pojawiły się dolegliwości?
- Czy w przebiegu choroby dochodziło do zaostrzeń dolegliwości bólowych i gorączki?
- Czy w stolcu pojawiała się krew i czy stwierdzano niedokrwistość?

**Etiopatogeneza.** Zwykle uchyłki wypuklają się w miejscach zmniejszonego oporu ściany jelita. Najczęściej, bo w 95%, występują w esicy, a u ok. 25% w innym odcinku okrężnicy, rzadko w całej okrężnicy. Choroba dotyczy zwykle osób w 5. dekadzie życia, a u młodszych może towarzyszyć stanom przebiegającym z osłabieniem ściany jelita, np. w zespole Marfana lub Ehlersa-Danlosa. Uważa się, że w etiopatogenezie odgrywają rolę niekorzystne nawyki żywieniowe polegające na spożywaniu większej ilości pokarmów niskobłonnikowych (biała mąka, cukier i tłuszcze).

**Obraz kliniczny.** U większości chorych przebieg jest łagodny, często bezobjawowy. Mogą występować bóle jamy brzusznej, wzdęcia, biegunki i/lub zaparcia. Czasem jednak dochodzi do powikłania ostrym stanem zapalnym (*diverticulitis*), który może spowodować mikroperforacje i perforacje jelita, co klinicznie przejawia się obrazem „ostrego brzucha”. W miejscu toczącego się procesu wyczuwalny jest bolesny guz; prawie zawsze stwierdza się leukocytozę. Badaniem diagnostycznym z wyboru jest CT jamy brzusznej, która może uwidocznić pogrubienie ściany jelita, przetoki i/lub ropnie. Innym poważnym powikłaniem może być krwotok z uchyłka; lokalizacja źródła krwawienia w tych przypadkach często jest trudna. Rozpoznanie niepowikłanej choroby jest stosunkowo łatwe na podstawie badania radiologicznego, ewentualnie kolonoskopii.

**Leczenie.** W chorobie o przebiegu łagodnym zaleca się stosowanie diety wysokobłonnikowej i/lub leków o działaniu roz-

kurczającym. Leczenie ostrego zapalenia uchyłków wymaga hospitalizacji i polega na podawaniu płynów i antybiotyków o szerokim spektrum działania. W razie nieskuteczności takiego postępowania konieczne jest leczenie chirurgiczne. Podobnie należy postępować w przypadkach krwawienia, jeśli nie udaje się go opanować metodą endoskopową.

### **Streszczenie**

Uchyłki jelita grubego występują najczęściej u osób w 5. dekadzie życia i lokalizują się zwykle w esicy. Obraz kliniczny jest zróżnicowany: często nie ma żadnych dolegliwości, mogą też występować bóle i wzdęcia brzucha, biegunki i zaparcia. Poważnym powikłaniem, mogącym doprowadzić do perforacji jelita, jest zapalenie uchyłków, co wymaga odpowiedniego leczenia antybiotykami o szerokim spektrum działania, ewentualnie leczenia chirurgicznego. W diagnostyce uchyłków jelita grubego wykorzystuje się badania rentgenowskie (wlew kontrastowy) i kolonoskopię, a w diagnostyce zapalenia uchyłków – CT.

### **Pytania sprawdzające:**

- Jaka jest najczęstsza lokalizacja uchyłków jelita grubego?
- W jakim wieku choroba najczęściej się ujawnia?
- Jakie czynniki etiopatogenetyczne odgrywają istotną rolę?
- Jakie są najczęstsze objawy?
- Jakie są kryteria dla rozpoznania zapalenia uchyłków?



## 4.2. Diverticular disease

### Questions to the patient:

- Do you have an abdominal pain?
- Do you suffer from abdominal distension, diarrhoea and constipation?
- What age have you started having such problems?
- Have your problem with abdominal pain intensified and have you had the fever?
- Is there blood in your stool and do you have anaemia?

### Summary

Most often patients aged over 50 years have diverticula. Diverticula can occur throughout the colon, most commonly in the sigmoid. Clinically patients with diverticula may fall into two broad groups. Most commonly patients are symptom-free, others have abdominal pain, flatulence, diarrhoea and constipation. A serious complication which can be followed by perforation is diverticulitis. Patients with diverticulitis are best treated with broad-spectrum antibiotics. A few should be treated surgically. Barium enema x-ray examination and colonoscopy may be performed for diagnosis of diverticula; computed tomography (CT) of the abdomen is helpful in identifying diverticulitis.

### 4.3. Nieswoiste zapalenia jelita grubego

#### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- Czy występuje biegunka oraz krew w stolcu?
- Czy występują zmiany na skórze lub zapalenie stawów, lub zmiany oczne?
- Czy liczba stolców przekracza 4–6 na dobę?
- Czy występują bóle podbrzusza po stronie prawej i czy nasilają się one po posiłku?
- Czy występują zmiany okołoodbytnicze?

#### Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*Colitis ulcerosa*)

**Etiopatogeneza.** Początek choroby ma miejsce zwykle między 20. a 40. rokiem życia, z równą częstością u obojga płci. Etiologia jest nieznaną. Podnosi się znaczenie dziedziczenia, na co wskazuje częstsze rodzinne występowanie choroby, zwłaszcza u osób pochodzenia żydowskiego (Aszkenazyjczycy), częstsze występowanie choroby u bliźniąt jednojajowych niż u dwujajowych. Brakuje natomiast takiej korelacji u współmałżonków, co może świadczyć przeciwko udziałowi czynników środowiskowych. Uważa się powszechnie, że u osób predestynowanych genetycznie takie czynniki, jak bakterie, wirusy i/lub antygeny pokarmowe, doprowadzają do zaburzenia wielu mechanizmów immunoregulacyjnych, których wykładnikiem jest aktywacja limfocytów T-pomocniczych (Th2) o fenotypie CD<sub>4</sub><sup>+</sup> i związany z tą aktywacją wzrost wytwarzania przeciwciał klasy IgG1 i IgG3. Istota choroby polega na przewlekłym zapaleniu błony śluzowej odbytnicy i/lub okrężnicy prowadzącym do powstania owrzodzeń.

**Obraz kliniczny.** Objawy kliniczne nie są charakterystyczne. Najbardziej stałym objawem jest biegunka oraz obecność krwi w stolcu. Inne objawy występują z różnym nasileniem i częstością. Są to bóle brzucha, chudnięcie, spadek wydolności fizycznej, gorączka. W przebiegu choroby mogą wystąpić objawy ze strony innych narządów: a) skórne – rumień guzowaty, zgorzełinowe zapalenie skóry, b) stawowe – zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, c) oczne – zapalenie

tęczówki i ciała rzęskowego, zapalenie naczyń, d) wątrobowe – stłuszczenie wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, rak dróg żółciowych.

W ocenie aktywności procesu zapalnego można się posłużyć klasyfikacją kliniczną, która jest pomocna w doborze odpowiedniego sposobu leczenia. W postaciach lekkich liczba stolców nie przekracza 4 w ciągu doby, w ciężkich przekracza 6, oraz odpowiednio: domieszka krwi – mała lub duża, tętno – prawidłowe lub  $> 90/\text{min}$ , temperatura ciała – prawidłowa lub  $> 37,8^{\circ}\text{C}$ , stężenie Hb – prawidłowe lub  $< 10,5 \text{ g/dl}$ , OB – prawidłowy lub  $> 30 \text{ mm/godz}$ . W postaciach średnio ciężkich wartości opisanych parametrów mieszczą się pomiędzy wartościami dla postaci lekkich i ciężkich.

Rozpoznanie choroby opiera się na analizie obrazu klinicznego i na badaniu endoskopowym dolnego odcinka przewodu pokarmowego, łącznie z badaniem histopatologicznym pobranych wycinków (jeśli nie ma przeciwwskazań do wykonania badania endoskopowego). Endoskopowo stwierdza się całe spektrum obrazów, począwszy od zatarcia rysunku naczyniowego poprzez nadżerki i granulowanie błony śluzowej aż do rozległych i licznych owrzodzeń oraz krwotoczności obszarów obnażonej z nabłonka błony śluzowej. Istotnym powikłaniem miejscowym są pseudopolipy. W ciężkiej postaci choroby oraz w ostrym rozdzęciu okrężnicy badanie endoskopowe jest przeciwwskazane, ponieważ istnieje możliwość perforacji jelita. Zaleca się wykonanie przeglądowego badania RTG jamy brzusznej, które może wykazać poszerzenie okrężnicy, a w następnej kolejności wykonanie badania kontrastowego. W postaciach lekkich badanie radiologiczne ma jedynie charakter uzupełniający. W celu wykluczenia manifestacji pozajelitowych należy wykonać zdjęcie RTG stawów krzyżowo-biodrowych oraz oznaczyć aktywność AlAT, AspAT, FZ, GGT w surowicy. Konieczne są badania bakteriologiczne stolca i badania na obecność toksyny *Clostridium difficile*.

**Leczenie** ma na celu: a) opanowanie ostrego rzutu, b) uzyskanie remisji (ustąpienie objawów) – co oznacza liczbę stolców

nie większą niż 3 na dobę, brak krwawienia i prawidłowy obraz śluzówki w badaniu endoskopowym, c) podtrzymanie remisji. Chorzy z lekkim i średnio ciężkim rzutem choroby mogą być leczeni ambulatoryjnie i nie wymagają specjalnych ograniczeń dietetycznych. W *proctitis* stosuje się mesalazynę miejscowo w czopkach 2 razy dziennie 0,5 g, a w razie nietolerancji – hydrokortyzon we wlewkach doodbytniczych 100 mg w objętości 100 ml lub budesonid 2 mg. W lewostronnym zajęciu jelita (od odbytu do zagięcia śledzionowego) stosuje się mesalazynę w czopkach 1,0 g/dobę i doustnie w dawce > 2,0 g/dobę (ewentualnie sulfosalazynę). Jeśli krwawienie nie ustępuje w ciągu 14 dni, wskazana jest korytkoterapia preparatami o małej systemowej biodostępności, jak budesonid lub dipropionian beklometazonu. W zapaleniu o przebiegu lekkim lub średnio ciężkim obejmującym całe jelito grube leczenie jest podobne, szybciej jednak należy wdrożyć korytkoterapię. Stosuje się prednizon doustnie w początkowej dawce dobowej 40 mg, zmniejszanej o 10 mg co tydzień, do dawki 20 mg, którą utrzymuje się przez 4 tygodnie, później 5 mg. Korytkoterapię doustną należy łączyć z wlewkami doodbytniczymi. Chorzy oporni na leczenie korytkosteroidami lub chorzy „zależni od sterydów” (nawroty w ciągu 3 miesiące przy redukcji dawki prednizonu poniżej 10 mg/dobę) wymagają leczenia immunomodulacyjnego azatiopryną w dawce dobowej 2 mg – 2,5 mg/kg m.c. (lub merkaptopuryną czy też lekami biologicznymi, jak infliksimab). Osoby z ciężkim rzutem choroby wymagają hospitalizacji w ośrodkach specjalistycznych. Poza intensywną terapią uzupełniającą płyny i elektrolity oraz ewentualnym żywieniem pozajelitowym stosuje się hydrokortyzon dożylnie i antybiotyki o szerokim spektrum działania. Lekami drugiej linii są cyklosporyna, infliksimab lub takrolimus. Przy braku poprawy w ciągu 7–10 dni istnieją wskazania do leczenia operacyjnego. Perforacja jelita jest wskazaniem do leczenia operacyjnego w trybie nagłym, natomiast powikłania miejscowe, np. stany przedrakowe (dysplazja) i rak – w trybie planowym. Dla podtrzymania remisji stosuje się mesalazynę lub sulfosalazynę w dawkach dobowych 2–4 g.

## **Choroba Leśniowskiego-Crohna**

**Etiopatogeneza.** W etiopatogenezie choroby zasadnicze znaczenie mają czynniki genetyczne, środowiskowe i najlepiej poznane – immunologiczne. Ustalono kilka genów podatności na zachorowanie, wśród nich zidentyfikowano gen *NOD2*, później nazwany *CARD15*, na chromosomie 16q12, którego mutacje są odpowiedzialne nie tylko za dziedziczenie choroby, ale również za tworzenie zwężeń jelita, lokalizację zmian w jelicie krętym i za powstawanie zmian chorobowych w młodszym wieku. Wśród czynników środowiskowych wymienia się drobnoustroje, substancje chemiczne czy też antygeny pochodzące z pokarmów, głównie białek zawartych w mleku. Rozpatruje się również udział fizjologicznej flory bakteryjnej, która w okresie zwiększonej przepuszczalności błony śluzowej jelita może powodować przełamanie tolerancji ustroju na antygeny wytwarzane przez tę florę. Zaburzenia immunologiczne w chorobie Leśniowskiego-Crohna wiążą się z pobudzeniem subpopulacji limfocytów Th1 i związany z tym komórkowy tor odpowiedzi z wytwarzaniem cytokin, takich jak czynnik martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ), interferon-gamma (INF- $\gamma$ ) czy interleukina 2. Najczęściej (klasycznie) zmiany patologiczne umiejscawiają się w dystalnym odcinku jelita krętego, mogą jednak występować w jelicie grubym i w każdym innym odcinku przewodu pokarmowego. Zmiany te dotyczą całej ściany jelita: w śluzówce jest to nieregularny obrzęk z obecnością drobnych lub głębokich owrzodzeń, często liniowych, w błonie podśluzowej – obrzęk unoszący śluzówkę, co nadaje jej charakterystyczny brukowany wygląd, tworzą się ziarniniaki, w których dominują makrofagi.

**Obraz kliniczny.** Najczęściej występuje ból podbrzusza, zwykle nad prawym dołem biodrowym, nasilający się często po spożyciu posiłku. W stolcu może być obecna krew – choć stosunkowo rzadko. Chorobie może towarzyszyć gorączka, nudności i wymioty, głównie w okresie zaostrzeń. Charakterystyczną cechą są przetoki jelitowo-jelitowe i jelitowo-narządowe oraz ropnie międzypętlowe. Często występują przetoki okołoodbytnicze oraz inne zmiany wokół odbytu, tj. szczeliny, ropnie

i owrzodzenia. W miejscu toczącego się procesu zapalnego wyczuwa się guz – najczęściej w prawym dole biodrowym. Powikłania pozajelitowe są podobne do występujących w *colitis ulcerosa*.

Rozpoznanie choroby opiera się na dokładnej analizie obrazu klinicznego, badaniach obrazowych, takich jak RTG – pasaż jelita cienkiego, rektoskopia z biopsją wykonaną nawet bez widocznych zmian w śluzówce, kolonoskopia z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego oraz USG, CT i ewentualnie rezonans magnetyczny (MR). W różnicowaniu należy wziąć pod uwagę gruźlicę jelit, która rzadko lokalizuje się wyłącznie w jelicie, a częściej kojarzy się z gruźlicą płuc.

**Leczenie.** Podstawę terapii stanowią glukokortykosteroidy, i to we wszystkich postaciach choroby. W postaci średnio ciężkiej początkowa dawka prednizonu wynosi 40–60 mg/dobę; zmniejsza się ją stopniowo przez kolejne 2–3 miesiące, po czym lek próbuje się odstawić. U niektórych chorych dla podtrzymania remisji konieczna jest kontynuacja leczenia – podaje się zwykle prednizon w dawce 10–15 mg/dobę. Stosowane są również kortykosteroidy o niskiej biodostępności (szybki metabolizm w wątrobie), głównie budezonid, który cechuje duże powinowactwo do receptorów glukokortykosteroidowych. Pozwala to na znaczne ograniczenie początkowej dawki – 9 mg/dobę – i zmniejszenie ryzyka wystąpienia wielonarządowych objawów niepożądanego działania kortykosteroidów. Ponadto w terapii znalazły zastosowanie leki immunosupresyjne, szczególnie azatiopryna (w dawkach 2–2,5 mg/kg m.c./dobę i 6-merkaptopuryna w dawkach 1–1,5 mg/kg m.c./dobę). Leki te ze względu na możliwość wystąpienia poważnych objawów niepożądanych (hepatotoksyczność, supresja szpiku, ostre zapalenie trzustki) mogą być stosowane jedynie pod szczególnym nadzorem lekarskim. Sulfosalazynę stosuje się tylko w postaciach lekkich z lokalizacją zmian w jelicie grubym, a kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA) przy lokalizacji zmian w jelicie cienkim. Ostatnio zastosowanie znajduje tzw. leczenie biologiczne, np. chimeryczne przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko TNF- $\alpha$  (infliksimab). Wskazaniem do tego typu terapii jest przede

wszystkim przetokowa postać choroby przy braku poprawy po leczeniu zachowawczym lub chirurgicznym oraz ciężki przebieg choroby i powikłania pozajelitowe.

### **Kolagenowe i limfocytowe zapalenie jelita grubego**

**Etiopatogeneza** jest słabo poznana. W zapaleniu kolagenowym dochodzi do pogrubienia warstwy kolagenu u podstawy nabłonka powierzchniowego a w zapaleniu limfocytowym do zwiększenia ilości limfocytów śródnabłonkowych.

**Obraz kliniczny.** W obrazie klinicznym dominuje przewlekła wodnista biegunka, bóle i wzdęcia brzucha. Kolonoskopia nie wykazuje zmian. O rozpoznaniu decyduje badanie histopatologiczne wycinków pobranych w czasie badania endoskopowego, głównie z prawej okrężnicy.

**Leczenie** jest podobne jak w *colitis ulcerosa*.

### **Streszczenie**

Przez nieswoiste zapalenia jelita grubego rozumie się wrzodzące zapalenie jelita grubego, chorobę Leśniowskiego-Crohna oraz zapalenie kolagenowe i limfocytowe. W etiopatogenezie tej pierwszej podnosi się znaczenie dziedziczenia i zaburzenia mechanizmów immunoregulacyjnych (aktywacja limfocytów Th2), a w chorobie Leśniowskiego-Crohna wykazano kilka genów podatności na zachorowanie. Zaburzenia immunoregulacyjne wiążą się z pobudzeniem limfocytów Th1. W obrazie *colitis ulcerosa* dominują biegunki i świeża krew w stolcu, a w chorobie Leśniowskiego-Crohna objawy te mogą być mniej nasilone, natomiast charakterystyczne jest występowanie przetok jelitowych, ropni międzypętlowych i przetok okołoodbytniczych.

W rozpoznaniu nieswoistych zapaleń jelita grubego ważną rolę odgrywa badanie endoskopowe, badanie RTG (pasaż jelita cienkiego w chorobie Leśniowskiego-Crohna) oraz badanie histopatologiczne wycinków błony śluzowej w zapaleniu kolagenowym i limfocytowym. Podstawę terapii *colitis ulcerosa* stanowią sulfasalazyna lub mesalazyna (leczenie stanów ciężkich wymaga hospitalizacji), a w chorobie Leśniowskiego-Crohna –

glukokortykosteroidy (sulfosalazynę stosuje się tylko w postaciach lekkich choroby) i inne leki immunosupresyjne.

**Pytania sprawdzające:**

- Jakie czynniki etiopatogenetyczne odgrywają główną rolę w *colitis ulcerosa*?
- Jakie czynniki etiopatogenetyczne odgrywają główną rolę w chorobie Leśniowskiego-Crohna?
- Jakie są główne objawy *colitis ulcerosa*?
- Jakie są główne objawy choroby Leśniowskiego-Crohna?
- Jakie są zasady leczenia *colitis ulcerosa*, a jakie choroby Leśniowskiego-Crohna?



### 4.3. Inflammatory bowel disease

#### Questions to the patient:

- Do you have diarrhoea and blood in your stool?
- Do you have changes on your skin, arthritis or ocular abnormalities?
- Do you have more than 4 or 6 stools per day?
- Do you feel pain on the right side of the abdomen, and does it get stronger after meals?
- Do you have perianal changes?

#### Summary

The term inflammatory bowel disease (IBD) is used to encompass ulcerative colitis, Crohn's disease, collagenous colitis and lymphocytic colitis. Hereditary factors and immune system abnormalities provide an important contribution to the pathogenesis of ulcerative colitis (activation of Th2 lymphocytes); in Crohn's disease a few genes responsible for susceptibility to the disease have been identified. Stimulation of Th1 lymphocytes might in some patients contribute to pathogenesis or trigger the onset of disease. Rectal bleeding and diarrhoea are the most common presenting symptoms in patients with ulcerative colitis. In Crohn's disease these symptoms are not so specific, but characteristic are enteroenteric fistulas, interintestinal abscesses and perianal fistulas. Sigmoidoscopy or colonoscopy and barium enema may be indicated for the diagnosis. GI and small-bowel series may be of diagnostic help in the evaluation of Crohn's disease. Sulfasalazine and mesalazine are the most commonly prescribed medications for ulcerative colitis (patients with severe ulcerative colitis should be admitted to hospital). Glucocorticosteroids and other immunosuppressive drugs are used in patients with Crohn's disease (sulfasalazine can be recommended only to patients with mild course of the disease).

## 4.4. Zakażenia bakteryjne jelit

### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- Czy i kiedy wystąpiła biegunka?
- Jaki wygląd mają stolce – czy są krwiste?
- Czy występuje gorączka?
- Czy były wymioty?
- Czy w najbliższym otoczeniu ktoś zachorował i miał podobne dolegliwości?

**Etiopatogeneza.** Zakażenia bakteryjne należą do najczęstszych przyczyn biegunek na świecie, zwłaszcza u dzieci poniżej 5. roku życia. Typowymi patogenami przenoszonymi drogą fekalno-oralną (tzw. choroba brudnych rąk) są bakterie z rodzaju *Escherichia*, *Shigella* i *Salmonella*, bezpośrednio uszkadzające nabłonek jelitowy, wytwarzające enterotoksyny i inne.

**Obraz kliniczny.** Typowymi objawami są biegunka, gorączka i wymioty. W zakażeniu wywołanym bakteriami *Shigella* biegunka ma charakter krwisty. Ciężki stan chorego może być spowodowany wstrząsem hipowolemicznym. U ok. 20% chorych rozwija się posocznica, co wiąże się z wysoką śmiertelnością. Do innych powikłań należą zespół Reitera (zapalenie stawów, cewki moczowej i spojówek) oraz zespół hemolityczno-mocznicy. Rozpoznanie, poza obrazem klinicznym, opiera się na bakteriologicznej ocenie stolca oraz wykazaniu w nim obecności toksyny.

**Leczenie.** Jeżeli przebieg choroby jest ciężki, przed uzyskaniem wyników badania bakteriologicznego należy rozpocząć antybiotykoterapię empiryczną, np. ciprofloksacyną, a w przypadku oporności na fluorochinolony – azytromycyną. U niektórych osób z lekkim przebiegiem choroby, zakażonych bakteriami *Shigella*, wystarczające może być podanie preparatu złożonego ze sulfametoksazolu i trimetoprimu (160/800 mg dwa razy na dobę przez 5 dni). Nie stosuje się leków zapierających, gdyż wydłużają czas choroby.

**Streszczenie**

Zakażenia bakteryjne (*Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*) są najczęstszą przyczyną biegunek z gorączką i wymiotami. W przypadku zakażeń bakteriami z rodzaju *Shigella* stolce są krwiste. Stan chorego może być ciężki – z powodu wstrząsu hipowolemicznego i/lub posocznicy. Należy dążyć do identyfikacji patogenu (badanie bakteriologiczne stolca). Leczenie obejmuje postępowanie objawowe oraz antybiotykoterapię, nie należy stosować leków zapierających.

**Pytania sprawdzające:**

- Jakie bakterie najczęściej wywołują zakażenia jelit?
- Jakie są najczęstsze objawy choroby?
- Jakie badania laboratoryjne mają istotne znaczenie diagnostyczne?
- Jakie powikłania mogą wystąpić w przebiegu choroby?
- Jakie antybiotyki można zastosować empirycznie, jeszcze przed uzyskaniem wyniku badania bakteriologicznego kału?

## 4.4. Bacterial infection of bowel

### Questions to the patient:

- Have you had diarrhea recently – how often?
- What does your stool look like – is it with blood?
- Do you have fever?
- Do you vomit?
- Is there anybody ill in your nearest surrounding with similar symptoms?

### Summary

Bacterial infections (*Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*) are the most frequent causes of diarrhoea accompanied by fever and vomiting. In the case of *Shigella* infection a common clinical syndrome is characterized by dysentery (i.e., frequent passage of multiple stools, usually bloody). Patients with hypovolaemia and sepsis are seriously ill. Important is early identification of the pathogen (firm diagnosis is made by isolation of the organism on stool culture). Treatment is usually symptomatic; in some cases antibiotic therapy is needed. Anti-diarrhoeal drugs should not be used.

## 4.5. Rak jelita grubego

### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- Czy występuje świeża krew w stolcu – jeśli tak, to od kiedy?
- Czy wystąpiła zmiana rytmu wypróżnień i spadek masy ciała?
- Czy występują puste parcia na stolec i bóle brzucha – szczególnie nocą?
- Czy u bliskich krewnych występował rak jelita grubego lub polipowatość – jeśli tak, to w jakim wieku?
- Czy w ostatnich miesiącach stwierdzano niedokrwistość?

### Sporadyczny rak jelita grubego

**Etiopatogeneza.** Zachorowalność na raka jelita grubego w Polsce wzrasta i obecnie jest on drugim nowotworem pod względem częstości występowania u obojga płci. Sporadyczny rak jelita grubego zwykle rozwija się u osób po 50. roku życia – rak odbytnicy częściej u mężczyzn, a okrężnicy u kobiet; w ok. 50% nowotwór lokalizuje się w odbytnicy i esicy. Obecnie za najistotniejsze w procesie kancerogenezy jelitowej uważa się mutacje niektórych genów (np. *APC*, *K-ras*) i zaburzenia metylacji DNA.

**Obraz kliniczny.** Objawy zależą od umiejscowienia raka w jelicie grubym i zaawansowania zmian. Do najczęstszych objawów należy krwawienie (widoczna krew w stolcu lub krwawienie utajone wykrywane jedynie testami, obserwowane w nowotworach wstępnicy i kątnicy). Przebieg choroby przez stosunkowo długi okres jest skąpoobjawowy. W tym czasie najczęściej obserwuje się niedokrwistość z niedoboru żelaza, ewentualnie chudnięcie i stany podgorączkowe. **Każdy przypadek niedokrwistości, zwłaszcza u osób po 50. roku życia, powinien być poddany wnikliwej diagnostyce, a stosowanie preparatów żelaza bez próby ustalenia przyczyny niedokrwistości należy uznać za błąd.** Do innych objawów, zwłaszcza guzów jelita o wysokim stopniu zaawansowania, zalicza się zmianę rytmu wypróżnień (zaparcia lub biegunki), stolce ołówkowate, czasem puste parcie na stolec i bóle. Ten ostatni objaw

występujący w nocy powinien nasuwać podejrzenie raka jelita grubego, w przeciwieństwie do bólów pojawiających w porze dziennej, które są bardziej charakterystyczne dla chorób czynnościowych. Nagłe pojawienie się zaparcia w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego prawie zawsze świadczy o powikłaniu tej choroby rakiem. Dla rozpoznania choroby najistotniejsze jest badanie endoskopowe dolnego odcinka przewodu pokarmowego (sigmoidoskopia lub kolonoskopia), które pozwala na umiejscowienie zmiany nowotworowej oraz pobranie materiału do badania histopatologicznego. Czułość sigmoidoskopii ocenia się na ok. 97% dla dużych polipów i rozległych raków i 74% dla małych polipów, a swoistość (odpowiednio) na 94% i 92%. Kolonoskopia charakteryzuje się czułością wynoszącą ok. 97% dla raków i 85% dla dużych polipów oraz nieco mniejszą, ok. 79%, dla polipów mniejszych niż 10 mm i swoistością dla wszystkich grup badanych 98%. Do metod nieinwazyjnych o mniejszej skuteczności diagnostycznej zalicza się kolonoskopię wirtualną i wlew kontrastowy do jelita grubego.

**Leczenie.** Podstawową formą leczenia jest chirurgiczne usunięcie guza wraz z okolicznymi węzłami chłonnymi. Gdy ognisko raka znajduje się w polipie, to skutecznym leczeniem może być endoskopowa polipektomia. Seryjne badania surowiczego stężenia antygenu płodowo-rakowego (*carcinoembryonal antigen* – CEA) mają istotne znaczenie w skryningu wznowy lub przerzutów raka po radykalnym leczeniu operacyjnym, nie mają natomiast większego znaczenia w samej diagnostyce raka jelita grubego. Postacie raka o większym zaawansowaniu niż T1, N0 oraz pierwotnie nieresekcyjne o zaawansowaniu T3–4 kwalifikuje się do leczenia chemio- i radioterapią. Przez wiele lat podstawą farmakoterapii był 5-fluorouracyl (5-FU) w monoterapii lub łącznie z metotreksatem, interferonem alfa oraz z modulacją biochemiczną leukoworyną. Do leków nowej generacji zalicza się raltitrexed – bezpośredni inhibitor syntazy tymidynianu, irinotekan (CPT-11) – inhibitor topoizomerazy I, oksaliplatynę – analog platyny, doustne fluoropirymidyny oraz inhibitory dehydrogenazy dwuhydroksypirymidynowej stosowane doustnie

(S-1, kapecytabina, ftorafur z uracylem oraz etynylouracyl połączony z 5-FU), które są znacznie wolniej metabolizowane, w związku z czym wysokie stężenia we krwi utrzymują się dłużej. W raku odbytnicy podobnie jak w raku okrężnicy zaawansowanie choroby oceniane na T1 i T4 nie kwalifikuje do leczenia uzupełniającego. W pozostałych przypadkach najistotniejszą rolę odgrywa radioterapia połączona ewentualnie z chemioterapią. Radioterapię można stosować przedoperacyjnie dla zmniejszenia masy guza, przygotowując chorego do zabiegu operacyjnego. W tym celu najczęściej stosuje się tzw. napromieniowanie typu szwedzkiego (*Swedish style*) polegające na użyciu dużych skupionych dawek promieniowania – 2500 cGy w pięciu frakcjach. Radioterapia może być również stosowana jako leczenie paliatywne celem udrożnienia przewodu pokarmowego. W leczeniu paliatywnym stosowane są również metody endoskopowe, tj. aplikacja bimerem argonowym, laserem neodymowym lub protezowanie odbytnicy.

### **Wrodzony rak jelita grubego**

**Etiopatogeneza.** Wśród różnych form raków jelita grubego postacię wrodzone stanowią ok. 10–20%. W zależności od typu zaburzeń genetycznych wyróżnia się: a) polipowatość rodzinna (*familial adenomatous polyposis* – FAP), czyli zespoły polipowatości gruczolakowatej, dziedziczące się w sposób autosomalny dominujący jako wynik mutacji genu, b) zespół Lyncha, czyli zespoły wrodzonych raków jelita grubego niezwiązanych z polipowatością. Zespoły te spowodowane są mutacjami germinalnymi w genach naprawy uszkodzeń DNA (*mismatch repair* – MMR), co doprowadza do niewydolności procesów naprawy błędów w nukleotydach budujących DNA powstałych w trakcie życia.

**Obraz kliniczny.** Objawy kliniczne są podobne do objawów w sporadycznej formie raka, jednak postacię wrodzone ujawniają się w znacznie młodszym wieku, a w przypadku FAP występuje szereg objawów pozajelitowych. Dla ustalenia rozpoznania zasadnicze znaczenie mają wywiady chorobowe. Zmiany w jeli-

cie grubym wykrywa się badaniem endoskopowym i badaniem histopatologicznym wycinków. Przy podejrzeniu FAP konieczny jest ścisły nadzór kolonoskopowy (co rok przez 10–15 lat). Wykonanie laboratoryjnego testu na skrócenie białka APC, który może wskazać na brak mutacji odpowiedzialnej za chorobę, pozwala na zwolnienie chorych z uciążliwego, bardzo częstego nadzoru kolonoskopowego.

**Leczenie** chirurgiczne – jak w raku sporadycznym; w FAP wykonuje się proktokolektomię całkowitą.

### Streszczenie

Sporadyczny rak jelita grubego rozwija się zwykle u osób po 50. roku życia. Nowotwór umiejscowiony w kątnicy i wstępnicy objawia się głównie niedokrwistością z niedoboru żelaza, a w esicy i odbytnicy – obecnością krwi w stolcu, zmianą rytmu wypróżnień, parciem na stolec i bólami (szczególnie nocą). W diagnostyce najważniejszą rolę odgrywa badanie endoskopowe jelita grubego, a badanie RTG (wlew kontrastowy) ma znaczenie drugorzędne; ujemny wynik tego badania może znacznie opóźnić rozpoznanie. Leczenie jest chirurgiczne. Jeśli ognisko raka znajduje się w polipie, to skuteczna może być endoskopowa polipektomia. Postacie zaawansowane kwalifikują się do chemio- i radioterapii.

Wrodzony rak jelita grubego jest albo związany z polipowatością rodzinną, albo niezwiązany z tą patologią – zespół Lyncha. Objawy są podobne do występujących w raku sporadycznym. W FAP wykonuje się całkowitą proktokolektomię.

### Pytania sprawdzające:

- Jakie zaburzenia na poziomie molekularnym odgrywają istotną rolę w kancerogenezie jelitowej?
- Jakie objawy kliniczne dominują w raku umiejscowionym w prawej okrężnicy, a jakie w lewej?
- Jakie badania decydują o rozpoznaniu choroby?
- Jakie są postacie raka wrodzonego?
- Jakie są sposoby terapii i czy zależą od stopnia zaawansowania zmiany?



---

## 4.5. Colorectal cancer

### Questions to the patient:

- Is there fresh blood in your stool, if yes – how long?
- Has frequency of defecation changed recently and have you losing weight?
- Do you feel empty pressure for stool and an abdominal pain – especially at night?
- Has any member of your family had colon cancer or colonic polyps – if yes – at what age?
- During last few months – have you had anemia?

### Summary

Sporadic colorectal cancer usually appears in patients over 50 years old. A symptom of ascending colon cancer usually is anaemia (serum iron studies confirm iron deficiency). Patients with recto-sigmoidal cancer typically present with rectal bleeding change in bowel habits and abdominal pain. Colonoscopy is the most important in making the diagnosis of colon cancer. Barium enema does not ordinarily play a decisive role in the diagnosis and the negative result does not exclude colorectal cancer. Treatment is surgical. If adenocarcinoma is present in adenomatous polyps (sometimes called carcinoma in situ) endoscopic polypectomy can be regarded as curative. Advanced stages of colon carcinoma are qualified for radiotherapy and chemotherapy. Hereditary colorectal cancer is associated with familial adenomatous polyposis (FAP) or occurs without this association – this is the Lynch syndrome (HNPCC – hereditary non-polyposis colorectal cancer). In FAP total proctocolectomy should be done to prevent cancer development.

## 5. Choroby wątroby

### 5.1. Laboratoryjne testy diagnostyczne chorób wątroby

#### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- Od kiedy wiadomo, że wyniki testów wątrobowych są nieprawidłowe?
- Czy testy wątrobowe wykonywano z powodu podejrzenia choroby wątroby czy z innej przyczyny (np. badania okresowe)?
- Czy w przeszłości były przeprowadzane zabiegi medyczne i czy wykonywano przed nimi testy wątrobowe – jeśli tak, to jakie były wyniki?
- Czy wykonano szczepienia ochronne przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B lub typu A?
- Czy kiedykolwiek rozpoznawano chorobę wątroby – jeśli tak, to jaką?

#### Testy enzymatyczne

W praktyce klinicznej wykorzystuje się badanie surowiczej aktywności czterech enzymów: a) dwóch enzymów wskaźnikowych – aminotransferazy alaninowej (AlAT) pochodzenia cytoplazmatycznego oraz aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) pochodzenia cytoplazmatycznego i mitochondrialnego oraz b) dwóch enzymów ekskrecyjnych, tj. fosfatazy zasadowej (FZ) i gamma-glutamylotranspeptydazy (GGT,  $\gamma$ -GT). Fosfataza zasadowa w surowicy w ok. 50–60% jest pochodzenia kostnego, w ok. 10–20% – wątrobowego, w ok. 30% – jelitowego. Wątrobowe pochodzenie wzrostu aktywności FZ potwierdza się wykazaniem równoczesnego wzrostu aktywności GGT. Wzrost aktywności GGT odzwierciedla bowiem wzmożoną syntezę i/lub uszkodzenie błony komórkowej hepatocytów. Wzmożona synteza jest wynikiem indukcji enzymatycznego systemu biotransformacji przez substancje chemiczne, w tym leki, jak rów-

niez przez kwasy żółciowe (cholestaza) oraz nasiloną regenerację komórek wątrobowych (np. w okresie zdrowienia po ostrym zapaleniu wątroby utrzymuje się zwiększona aktywność GGT). Nasiloną aktywność wszystkich czterech enzymów wskazuje na poważną patologię wątroby.

Aktywność enzymów wskaźnikowych wzrasta w wyniku martwicy hepatocytów, jak również ich uszkodzenia (np. niedotlenienie, działanie toksyn). Wzrost aktywności AspAT może ponadto być spowodowany uszkodzeniem mięśni, np. w zawale serca i w miolizie. Duży wzrost aktywności AspAT (przekraczający dziesięciokrotnie górną granicę normy), poza ostrym zapaleniem, może wskazywać na uszkodzenie niedokrwienne wątroby i kamicy przewodową. Zwyżki aktywności aminotransferaz niewyjaśnione najczęstszymi przyczynami powinny kierować diagnostykę w kierunku celiakii.

W zespołach cholestatycznych stwierdza się wzrost aktywności enzymów ekskrecyjnych, co jest wynikiem utrudnionego ich wydalania z żółcią, głównie jednak wzmożonej syntezy w hepatocytach. Czułym wskaźnikiem cholestazy jest wzrost stężenia kwasów żółciowych – wartości prawidłowe na czczo 1,0–6,0  $\mu\text{mol/l}$ . W mięszowych chorobach wątroby wzrosty aktywności FZ i GGT są wyraźnie mniejsze niż w zespołach cholestatycznych. Izolowany wzrost aktywności FZ może wskazywać na nadmierną aktywność osteoblastów (np. choroba Pageta, nowotwory kości); ponadto występuje w ziarnicy złośliwej (choroba Hodgkina) i w chłoniakach nieziarnicznych (*non Hodgkin lymphoma* – NHL), nadczynności tarczycy i cukrzycy. Znaczne wzrosty aktywności GGT obserwuje się w alkoholowych uszkodzeniach wątroby, a izolowane (bez wzrostu aktywności innych enzymów) mogą być wynikiem indukcji enzymatycznej wywołanej przez leki (np. fenytoina lub karbamazepina) lub przez alkohol i nie świadczy to o patologii wątroby. Powtarzane badania aktywności GGT mogą być pomocne w weryfikacji abstinencji od alkoholu.

Enzymy sekrecyjne:

- a) czynniki krzepnięcia wytwarzane w hepatocytach. Ich aktywność oznacza się łącznie czasem protrombinowym (norma 9–11 s), który jest wykładnikiem wydolności wątroby

w zakresie czynności syntetyzującej hepatocytów. Jego znaczne przedłużenie ma złe znaczenie rokownicze. W cholestazie po parenteralnym podaniu 10 mg witaminy K czas protrombinowy ulega normalizacji lub skróceniu co najmniej o 30%. Taki wynik wskazuje na niedobór witaminy K potrzebnej do syntezy czynników krzepnięcia w hepatocytach, a nie na pierwotną niewydolność hepatocytów w tym zakresie – stąd znaczenie diagnostyczne testu z witaminą K.

b) ceruloplazmina. Jest alfa-globuliną, transportuje miedź, katalizuje reakcje oksydacyjne (norma: 20–30 mg/dl). Obniżone stężenia w surowicy obserwuje się w chorobie Wilsona.

### **Bilirubina**

Powstaje z katabolizmu hemu (głównie hemoglobiny) w układzie siateczkowo-śródbłonkowym wątroby, śledziony i szpiku (ok. 200 mg/dobę). Pierwszym produktem rozpadu hemu jest biliwerdyna, która na drodze enzymatycznej ulega przekształceniu w bilirubinę. Ta, po przedostaniu się do krwi, łączy się z albuminą (jest to tzw. bilirubina wolna), po czym zostaje wychwycona przez hepatocyty, w których ulega koniugacji (estryfikacji) resztami kwasu glukuronowego (jest to tzw. bilirubina związana). Tylko bilirubina koniugowana może być wydzielona do żółci i z moczem. W końcowym odcinku jelita cienkiego i w jelicie grubym bilirubina ulega przekształceniu do urobilinogenu (~90% wydala się z kałem, ~10% krążeniem wrotnym wraca do wątroby). W nadmiernej hemolizie lub w chorobach wątroby urobilinogen wydala się z moczem. Przy stężeniu bilirubiny w osoczu > 3 mg% (norma ~1 mg% = 17 μmol/l) ujawnia się żółtaczka.

### **Białka osocza (prawidłowe stężenie 63–79 g/l)**

W chorobach wątroby hipoalbuminemia (< 40 g/l) świadczy o zmniejszonej liczbie hepatocytów lub ich uszkodzeniu (albumina jest wytwarzana wyłącznie w hepatocytach). Hipergammaglobulinemia (> 14 g/l) występuje w przewlekłych zapale-

niach wątroby i marskości – w PBC szczególnie frakcja IgM, w uszkodzeniach alkoholowych – IgA.

**Alfa-fetoproteina (AFP)** jest białkiem płodowym (u dorosłych norma < 10 µg/l, fizjologiczny wzrost w ciąży). Stężenia > 100 µg/l nasuwają poważne podejrzenie pierwotnego raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Zwyżki stężeń AFP obserwuje się również w procesach regeneracyjnych wątroby (zapalenia, marskość).

**Transferyna** jest glikoproteiną wiążącą żelazo, stąd jej udział w całkowitej zdolności wiązania żelaza (*total iron binding capacity* – TIBC). Prawidłowe wartości mieszczą się w przedziale 54–72 µmol/l (200–400 µg/dl). W warunkach prawidłowych tylko 1/3 część transferyny jest wysycona żelazem.

**Ferrytyna** jest białkiem wytwarzanym przez wątrobę, które magazynuje tzw. żelazo zapasowe (żelazo niezawarte w hemie hemoglobiny, mioglobiny czy enzymów tkankowych, takich jak cytochromy, katalaza i peroksydaza). Prawidłowe stężenie ferrytyny w surowicy ludzi dorosłych wynosi 15–300 µg/l. Podwyższone stężenia obserwuje się w hemochromatozie oraz w stanach zapalnych i nowotworach (białko ostrej fazy).

### **Autoprzeciwciała**

Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) i przeciw mięśniom gładkim (ASMA) w mianie > 1 : 80 występują w autoimmunologicznym zapaleniu wątroby, a przeciwciała przeciwmitochondrialne (AMA) w mianie > 1 : 40 są charakterystyczne dla PBC.

### **Serologiczne markery wirusowych zapaleń wątroby**

Markerami poszczególnych typów zapaleń wątroby są:

- *hepatitis* A (HAV) – przeciwciała anty-HAV w klasie IgM i IgG; HAV-RNA;
- *hepatitis* B (HBV) – antygen HBs (HbsAg), antygen e (HbeAg); przeciwciała: anty-HBc (IgM i IgG), anty-Hbe, anty-HBs; HBV-DNA;
- *hepatitis* C (HCV) – przeciwciała anty-HCV; HCV-RNA;
- *hepatitis* D (HDV) – przeciwciała anty-HDV; HDV-RNA;

- *hepatitis E* (HEV) – przeciwciała anti-HEV w klasie IgM i IgG.

## Streszczenie

**Testy enzymatyczne.** Wzrost aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) w surowicy świadczy o uszkodzeniu i/lub martwicy hepatocytów (ostre i przewlekłe zapalenia wątroby bez względu na etiologię), a FZ i GGT o cholestazie. Enzymy sekrecyjne (czynniki krzepnięcia) mierzone czasem protrombinowym wskazują na syntetyzującą funkcję wątroby. Przedłużenie czasu protrombinowego o  $> 4$  s świadczy o poważnym rokowaniu.

**Białka surowicy krwi.** Obniżone stężenie ceruloplazminy obserwuje się w chorobie Wilsona. Stężenia ferrytyny  $> 300$   $\mu\text{g/l}$  występują w hemochromatozie. Hipergammaglobulinemia jest charakterystyczna dla przewlekłych zapaleń i marskości wątroby, a hipoalbuminemia (po wykluczeniu przyczyn pozawątrobowych) dla upośledzenia funkcji syntetyzującej wątroby. W HCC obserwuje się AFP w stężeniu  $> 100$   $\mu\text{g/l}$ .

**Autoprzeciwciała** ANA i ASMA w mianie  $> 1 : 80$  występują w autoimmunologicznym zapaleniu wątroby, AMA w mianie  $> 1 : 40$  w PBC.

**Markery serologiczne** wirusowych zapaleń wątroby: zakażenia HBV – HbsAg, HBeAg, anti-Hbe, anti-HBcIgG, IgM (anti-HBs świadczy o nabytej odporności na zakażenie w wyniku przebytej choroby lub po szczepieniach ochronnych); zakażenia HCV – anti-HCV; **zakażenia HAV** – anti-HAV, IgG, IgM; **wiremia** – HBV-DNA (metodą PCR), HCV-RNA (metodą PCR). **Stężenia bilirubiny**  $> 3$  mg/dl manifestują się żółtaczką.

## Pytania sprawdzające:

- Które z testów enzymatycznych świadczą o uszkodzeniu lub martwicy hepatocytów, a które o cholestazie?
- Jakie znaczenie diagnostyczne przypisuje się wzmożonej aktywności GGT?
- Jakie znaczenie przypisuje się oznaczeniu czasu protrombinowego?

- W jakich stanach fizjologicznych lub patologicznych wzrasta surowicze stężenie AFP?
- W jakich chorobach wątroby może występować hipergamaglobulinemia?

## 5. Liver diseases

---

### Questions to the patient:

- For how long have you known that the results of liver tests are not correct?
- Did you have liver tests because liver disease was suspected or for another reason (for example medical)?
- Have you had in the past any medical treatment and have you had any liver tests previously made? If yes what was the result?
- Have you had vaccination against hepatitis A or hepatitis B?
- Have you had recognized any liver disease? If yes, what kind?

### 5.1 Laboratory diagnostic tests of liver diseases

#### Summary

**Enzyme tests.** The increased activity of (a) alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in blood serum is evidence of damage or necrosis of hepatocytes (acute and chronic hepatitis regardless of etiology) while elevation of (b) alkaline phosphatase (ALP) and gamma-glutamyl transferase (GGT) indicates cholestasis.

Coagulation factors measured by prothrombin time (PT) show the synthetic function of the liver. Prolongation of prothrombin time  $> 4$  s is evidence of a serious prognosis.

**Serum proteins.** Ceruloplasmin: reduced concentration in Wilson's disease. Ferritin: concentration  $> 300$   $\mu\text{g/l}$  in haemochromatosis. Hypergammaglobulinemia: in chronic hepatitis and liver cirrhosis. Hypoalbuminaemia (after exclusion of non-liver disorders): compromise of the synthetic function of the liver. Concentration of AFP  $> 100$   $\mu\text{g/l}$  in HCC.

**Auto-antibodies.** ANA and ASMA titre  $> 1 : 80$  in AIH. AMA titre  $> 1 : 40$  in PBC.

**Serological markers of hepatitis:** HBV infection: HbsAg, HBeAg, anti-Hbe, anti-HBcIgG, IgM (anti-HBs antibodies are



serological markers of acquired immunity as the result of past disease or vaccination). HCV infection – anti-HCV.

**HAV infection:** anti-HAVIgG, IgM.

**Viraemia:** HBV-DNA (PCR method), HCV-RNA (PCR method).

**Serum bilirubin** in concentration  $> 3$  mg/dl results in clinical jaundice.

## 5.2. Hiperbilirubinemie czynnościowe

### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- Czy zażółcenie białkówki oczu zostało zauważone w dzieciństwie, ewentualnie w wieku młodzieńczym?
- Czy zażółceniu białkówki towarzyszą jakieś dolegliwości – jeśli tak, to jakie?
- Czy zostały przeprowadzone inne testy laboratoryjne (poza bilirubiną) – jeśli tak, to jakie?
- Czy zażółcenie białkówki nasila się w jakichś szczególnych okolicznościach (np. po wysiłku lub po wypiciu alkoholu)?
- Czy u rodzeństwa występowały podobne objawy?

Nazwą hiperbilirubinemie czynnościowe określa się zaburzenia dotyczące albo koniugacji (estryfikacji) bilirubiny w hepatocytach, albo jej wydzielania do kanalików żółciowych.

**Zespół Gilberta-Meulengracha** to najczęściej występująca postać hiperbilirubinemii czynnościowej. Ważną rolę patogenetyczną odgrywa genetycznie uwarunkowany niedobór enzymu UGT biorącego udział w koniugacji (estryfikacji) bilirubiny, niewielkiego stopnia hemoliza i zmniejszony wychwyt bilirubiny przez hepatocyty.

**Obraz kliniczny.** Okresowo pojawia się hiperbilirubinemia (zwykle nieprzekraczająca stężenia 5 mg/dl), najczęściej po wysiłku fizycznym, głodówce lub też po spożyciu alkoholu i w czasie infekcji – u osób młodych, do 30. roku życia. Zwykle nie występują żadne dolegliwości lub też są one niecharakterystyczne (np. drażliwość, osłabienie, wzdęcia), wątroba i śledziona nie są powiększone. Badania obrazowe nie wykazują zmian. Hiperbilirubinemia jest spowodowana przewagą bilirubiny „wolnej” (nieestryfikowanej). Aktywność „enzymów wątrobowych” jest prawidłowa. Typowy obraz kliniczny zwykle jest wystarczający do ustalenia rozpoznania, bez uciekania się do biopsji wątroby (obraz histopatologiczny wątroby nie wykazuje istotnej patologii). Leczenie nie jest potrzebne. Należy uspokoić

pacjenta, przekonując, że jest to raczej „defekt kosmetyczny”, a nie poważna choroba.

Inne typy hiperbilirubinemii niekoniugowanych (zespół Criglera-Najjara) i hiperbilirubinemii koniugowanych (zespół Dubina-Johnsona) występują bardzo rzadko. Zespół Criglera-Najjara w postaci homozygotycznej (ciężkiej) ujawnia się w niemowlęctwie, w postaci heterozygotycznej może ujawnić się później, to samo dotyczy zespołu Dubina-Johnsona.

### **Streszczenie**

Hiperbilirubinemie są stanami, w których dochodzi do nadmiernego stężenia bilirubiny w surowicy na skutek defektu (najczęściej częściowego) w koniugacji (estryfikacji) bilirubiny w hepatocytach (w hiperbilirubinemiach niekoniugowanych) lub na skutek defektu wydzielania bilirubiny z hepatocytów do kanalików żółciowych (w hiperbilirubinemiach koniugowanych). Hiperbilirubinemie czynnościowe ujawniają się w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym. Najczęściej występuje zespół Gilberta-Meulengracha (hiperbilirubinemia niekoniugowana), który zwykle nie powoduje żadnych dolegliwości, aktywność enzymów wątrobowych jest prawidłowa, nie wymaga leczenia.

### **Pytania sprawdzające:**

- Co należy rozumieć przez określenie „hiperbilirubinemie czynnościowe”?
- Jakie są wyniki wątrobowych testów enzymatycznych w hiperbilirubinemiach czynnościowych?
- Czy dla potwierdzenia rozpoznania hiperbilirubinemi czynnościowych wskazane jest wykonanie biopsji wątroby?
- Jakie jest rokowanie w zespole Gilberta-Meulengracha?
- Czy hiperbilirubinemie czynnościowe mogą spowodować marskość wątroby?

## 5.2. Functional hyperbilirubinaemias

### Questions to the patient:

- Was yellow colour of your cornea noticed in your childhood or in your youth?
- Was the yellow cornea accompanied by another ailment? If yes, what kind?
- Did you have any other laboratory tests (except bilirubin)? If yes, what kind?
- Did yellow colour of your ocular protein get stronger in some special circumstances (for example after physical activity or alcohol)?
- Do your siblings have similar problems?

### Summary

Hyperbilirubinaemia relates to functional disorders in the hepatocellular metabolism of bilirubin: as a result of impaired bilirubin conjugation in unconjugated hyperbilirubinaemia; or as a result of defect of bilirubin secretion from hepatocytes to bile ducts in conjugated hyperbilirubinaemia. Functional hyperbilirubinaemia appears in childhood or youth. Gilbert-Meulengracht syndrome is a common cause of unconjugated hyperbilirubinaemia; usually patients are asymptomatic, liver enzymes are normal and no treatment is required.

### 5.3. Ostre zapalenia wątroby

#### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- Kiedy pojawiła się żółtaczka i czy jej wystąpienie poprzedzone było jakimiś innymi objawami?
- Czy wcześniej był kontakt z osobą chorą „na żółtaczkę”?
- Czy w trakcie ostatnich 6 miesięcy przeprowadzany był zabieg medyczny, w szczególności transfuzja krwi?
- Jakie choroby wątroby występowały w przeszłości?
- Czy wcześniej wykonano szczepienia ochronne przeciwko „żółtaczce zakaźnej”?

**Etiopatogeneza.** W obrazie histopatologicznym ostre zapalenie wątroby charakteryzuje się ogniskami martwicy rozproszonej i martwicy rozplywnej, głównie w strefie 3. gronka wątrobowego, oraz naciekiem zapalnym w przestrzeniach wrotnych i w miejscach martwicy, jak również aktywacją komórek śródbłonna i makrofagów w zatokach (ziarnistości PAS-dodatnie).

Ostre zapalenia wątroby mogą być wywołane różnymi czynnikami, takimi jak: wirusy hepatotropowe (HAV, HBV, HCV, HEV), wirusy niewykazujące hepatotropizmu (wirus cytomegalii – CMV, wirus Epsteina-Barr – EBV, wirus opryszczki zwykłej HSV-1, HSV-2 i inne) oraz bakterie, pasożyty, grzyby, alkohol, substancje toksyczne i inne. Najczęściej ostre zapalenia wątroby wywołane są wirusami hepatotropowymi.

**Obraz kliniczny** jest dość zróżnicowany. W postaciach żółtaczkowych pojawiają się objawy zwiastunowe poprzedzające o 2–3 tygodnie wystąpienie żółtaczki. Należą do nich: nudności, czasem wymioty, utrata apetytu, uczucie pełności i bóle w jamie brzusznej, osłabienie, stany podgorączkowe lub gorączka, bóle stawowe, zaburzenia powonienia i smaku oraz świąd skóry w postaciach cholestatycznych. Na skórze może się pojawić wysypka. Ściemnienie moczu i jasne stolce poprzedzają wystąpienie żółtaczki – wtedy dolegliwości zwykle zmniejszają się i po kilku dniach ustępują. W ciągu ok. 2–6 tygodni żółtaczka ustępuje i rozpoczyna się okres zdrowienia, który trwa różnie długo (do 6 miesięcy). Aktywność aminotransferaz zwiększa się

(już od okresu objawów zwiastunowych) kilka lub nawet kilkadziesiąt razy powyżej normy. Brak pełnej normalizacji aktywności aminotransfraz po 6 miesiącach świadczy o przejściu choroby w fazę przewlekłą. Postacie bez żółtaczki (częstsze niż z żółtaczką) przebiegają klinicznie w sposób mniej nasilony, a nawet bezobjawowo (szczególnie odnosi się to do HCV). Częściej też dochodzi do chronicyzacji zakażenia. Ostre zapalenie wątroby może mieć również przebieg skrajnie ciężki w postaci tzw. piorunującego zapalenia wątroby (*hepatitis fulminans*), co oznacza ostrą niewydolność wątroby (pojawia się w ciągu 8 tygodni od początku choroby). U ok. 80% chorych dochodzi do zgonu. Żółtaczka, gorączka, nudności i wymioty, krwawienia z błon śluzowych, cuchnięcie z ust, oliguria i obrzęki oraz zaburzenia świadomości dominują w obrazie klinicznym; te ostatnie mają szeroki zakres – od splątania i zaburzeń nastroju do głębokiej śpiączki. Charakterystyczne jest nagłe zmniejszenie aktywności aminotransferaz i przedłużenie czasu protrombinowego. *Hepatitis fulminans* jest wynikiem rozległej masywnej martwicy wątroby, która doprowadza do bardzo znacznego lub całkowitego upośledzenia funkcji narządu.

**Hepatitis A.** Z reguły kończy się wyzdrowieniem (przebieg cholestatyczny zdarza się u osób w starszym wieku, *hepatitis fulminans* – bardzo rzadko). Wirus jest wydalany z kałem na 7–10 dni przed pojawieniem się objawów klinicznych, a później w coraz mniejszym stopniu, jeszcze przez trzy tygodnie. Inaktywację wirusa na narzędziach i materiałach uzyskuje się przez gotowanie przez 20 min, w autoklawie, przez działanie wysokich stężeń formaliny, środkami dezynfekującymi zawierającymi chlor oraz aldehydem glutarowym i beta-propiolaktone (alkohol nie inaktywuje wirusa). Uodpornienie czynne (szczepionka) daje odporność na 10–20 lat. Uodpornienie bierne polega na podaniu ludzkiej gammaglobuliny 1–3 dni po kontakcie z chorym – stosuje się najczęściej u osób w złym stanie ogólnym z powodu istniejącej już wcześniej choroby.

**Hepatitis B.** U ok. 10% chorych ostre zapalenie przechodzi w stan przewlekły. Eliminacja antygeny HBs i pojawienie się przeciwciał anti-HBs (zwykle 2–3 miesiące od infekcji) daje

trwałą odporność na ponowne zakażenie. Przeciwciała przeciw HBcIgG utrzymują się w surowicy przez wiele lat i świadczą o przebytych zakażeniu. W okresie znacznej wirerii wirus przedostaje się do wszystkich wydalin i wydzielin ustrojowych (kontrowersje dotyczą kału). Szczególnie zakaźna jest sperma. Wirus ulega inaktywacji w ciągu 30 min w autoklawie. Do dezynfekcji używa się pochodnych aldehydu, preparatów chloru, glioksalu, propanolu. W zapobieganiu zakażeniom szczególne znaczenie ma aseptyczne postępowanie przy przerwaniu ciągłości tkanek, eliminowanie niepotrzebnych zabiegów pielęgniarstwo-medycznych, przestrzeganie podstawowych zasad higieny (mycie rąk przez personel medyczny przed i po badaniu chorego). Immunoprofilaktyka czynna polega na szczepieniach ochronnych (szczepienia noworodków już w pierwszej dobie życia) osób dużego ryzyka zakażenia (np. personel medyczny, studenci medycyny, chorzy oczekujący na planowe zabiegi medyczne). Profilaktyka bierna polega na podaniu immunoglobulin przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby (WZW) typu B (HBIG). Kandydatami do takiego postępowania są przede wszystkim chorzy leczeni immunosupresyjnie (bez odporności na zakażenie HBV), u których doszło do ekspozycji na wirus *hepatitis B*.

**Leczenie.** Hospitalizacja na oddziałach zakaźnych nie jest obowiązkowa, ale chorzy z cięższym przebiegiem choroby oraz obarczeni dodatkowymi chorobami powinni być leczeni szpitalnie. Leczenie jest głównie spoczynkowe i dietetyczne. W dużej większości przypadków dochodzi do samowyleczenia. Ostra niewydolność wątroby, która występuje u ok. 1% chorych, wymaga odpowiedniego leczenia na oddziałach intensywnej terapii.

**Hepatitis C.** W ostrej fazie jest rzadko rozpoznawane ze względu na skąpoobjawowy przebieg. Objawy kliniczne mogą być jednak wyraźnie zaznaczone, nawet z żółtaczką – co występuje rzadko. Warunkiem rozpoznania jest dokładna analiza obrazu klinicznego ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka infekcji w ciągu ostatnich 180 dni. Badania laboratoryjne wykazują wzrost aktywności AlAT, AspAT (również GGT i stężenia bilirubiny) oraz obecność HCV-RNA w surowicy, co jest warun-

kiem niezbędnym dla rozpoznania ostrego zapalenia. U ok. 70% chorych rozwija się zapalenie przewlekłe.

**Leczenie.** Stosuje się interferony alfa2a i alfa2b (również pegylowane), zwykle przez okres 6 miesięcy (nie ma jednoznacznych zaleceń odnośnie do równoczesnego stosowania rybawiryny). Wyniki leczenia są bardzo dobre – trwałą odpowiedź wirusologiczną (patrz przewlekłe WZW typu C) można uzyskać u ok. 80% leczonych. Niestety, ze względu na bardzo niski odsetek chorych, u których rozpoznaje się ostre zapalenie wątroby typu C, liczba leczonych chorych jest niewielka. Podstawowe dane o wirusowych zapaleniach wątroby typu A, B i C przedstawiono w tabeli I.

### Streszczenie

W obrazie histopatologicznym ostre zapalenia wątroby charakteryzują się ogniskami martwicy rozproszonej i rozplywnej oraz naciekiem zapalnym w ogniskach martwicy i w przestrzeniach wrotnych. Najczęstszą przyczyną są wirusy hepatotropowe, alkohol i substancje toksyczne. W postaciach WZW typu A, B lub C przebiegających z żółtaczką jej wystąpienie poprzedzone jest zwykle objawami zwiastunowymi (najczęściej rzekomogrypowymi). Postacie beżółtaczkowe są częstsze. Zapalenia typu A przebiegają zwykle bez powikłań i kończą się pełnym

**Tabela I.** Wirusowe zapalenia wątroby

|                       | <i>Hepatitis A (HAV)</i>    | <i>Hepatitis B (HBV)</i>                               | <i>Hepatitis C (HCV)</i>                               |
|-----------------------|-----------------------------|--|--|
| Etiologia             | przenoszenie fekalno-oralne | materiały biologiczne, kanał rodny (kontakt seksualny) | materiały biologiczne, kanał rodny (kontakt seksualny) |
| Okres wylegania [dni] | 14–45 (30)                  | 60–160 (90)  | 14–180 (50)  |
| Zapalenie ostre       | +                           | +  | +  |
| Zapalenie przewlekłe  | –                           | + (10%)  | + (40–70%)   |
| Rozpoznanie           | anty-HAV IgM                | HBsAg<br>HBeAg<br>HBV-DNA                              | anty-HCV<br>HCV-RNA                                    |



wyzdrowieniem, w zakażeniach HBV w ok. 10% przypadków dochodzi do chronicyzacji, a w zakażeniach HCV – w ok. 70%. Wirusy *hepatitis* B i C szerzą się głównie drogą parenteralną (w zakażeniach HBV często poprzez kontakt seksualny), a wirus *hepatitis* A drogą enteralną (fekalno-oralną, tzw. choroba brudnych rąk).

**Pytania sprawdzające:**

- Jakie są charakterystyczne cechy ostrego zapalenia wątroby w obrazie histopatologicznym?
- Które wirusy najczęściej wywołują ostre zapalenia wątroby, a które rzadziej?
- Jaki odsetek ostrych wirusowych zapaleń wątroby typu B, C i A przechodzi w zapalenie przewlekłe?
- Które badania laboratoryjne wskazują w sposób bezpośredni na replikację wirusów hepatotropowych?
- Jaki jest okres wylęgania *hepatitis* A, B i C?

### 5.3. Acute hepatitis

#### Questions to the patient:

- When have you had jaundice, and before it occurred what kind of symptoms did you have?
- Have you had any contact with persons who had jaundice?
- During the last 6 months, have you had any medical treatment, particularly blood transfusion?
- What kind of liver disease have you had in the past?
- Have you previously had any vaccination against infectious jaundice?

#### Summary

Liver histology of acute hepatitis is characterized by foci of dispersed and colliquative necrosis and inflammatory infiltration in necrotic foci and in portal areas. The most frequent causes are hepatotropic viruses, alcohol and toxic substances. In patients with hepatitis A, B or C who present with jaundice its appearance is preceded by prodromal symptoms (most often pseudo flu symptoms). Anicteric course is more frequent. Patients with hepatitis A usually have excellent prognosis, while in hepatitis B and hepatitis C about 10% and 70% of patients become chronic resp. Hepatitis B and C viruses are mainly transmitted by the parenteral route (in the case of HBV infection often through sexual contacts) and hepatitis A virus by the enteral route (faecal-oral, so-called “dirty hands disease”).

## 5.4. Przewlekłe zapalenie wątroby

### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- Od jak dawna wiadomo o nieprawidłowych wynikach testów wątrobowych?
- Jakie ilości alkoholu były spożywane i przez jaki okres?
- Jakie są objawy, w szczególności czy występuje osłabienie i brak napędu życiowego?
- Czy w przeszłości były wykonywane zabiegi chirurgiczne, przetaczana krew lub podawane preparaty krwiopochodne?
- Czy przeprowadzono szczepienia ochronne przeciwko „żółtaczce zakaźnej”?

Określenie „przewlekłe zapalenie wątroby” oznacza, że proces zapalny trwa dłużej niż 6 miesięcy. Jest to niejednorodna grupa chorób o różnej etiopatogenezie, nasileniu zmian zapalnych i progresji do włóknienia i marskości. W obrazie histopatologicznym wątroby stwierdza się aktywność zapalną: a) w przestrzeniach wrotnych, b) w blaszce granicznej (są to warstwy hepatocytów przylegające do przestrzeni wrotnej), co określa się mianem *interface hepatitis* (dawniej martwica kęsowa), c) śródzrazikowo (martwica ogniskowa hepatocytów z towarzyszącym odczynem zapalnym z komórek jednojądrzastych). Nasilenie zapalenia – G (*grading*) – wyraża się w stopniach od G1 do G4.

W wyniku procesów martwiczo-zapalnych dochodzi do aktywacji włóknienia. Wyróżnia się: a) włóknienie wrotne (zwiększona ilość włókien tkanki łącznej w przestrzeniach wrotnych), b) okołowrotne (zajmuje przestrzeń wrotną i okołowrotną część zrazika – towarzyszy *interface hepatitis*), c) przęsłowe wrotno-wrotne (tkanka łączna wytworzona między sąsiadującymi przestrzeniami wrotnymi), d) przęsłowe wrotno-środkowe (tkanka łączna pomiędzy żyłą środkową i przestrzenią wrotną). Nasilenie włóknienia – S (*staging*) – ocenia się w stopniach; stopień 3. (S3) odpowiada zmianom opisanym w punkcie „c” i „d”. Stopień 4. (S4) to marskość wątroby.

**Obraz kliniczny.** Przewlekłe zapalenie wątroby często przebiega bezobjawowo i jest rozpoznawane przypadkowo. Jeśli

objawy występują, to są mało charakterystyczne: uczucie zmęczenia, gorsza wydajność w pracy, ogólne złe samopoczucie, gorszy apetyt, nudności, zła tolerancja niektórych pokarmów, wzdęcia, bóle mięśniowe i stawowe. U osób długo chorujących można zauważyć powiększenie wątroby i „pajęczki skórne”, a w okresach zaostrzeń pojawia się żółtaczka. Zasadnicze znaczenie dla rozpoznania mają nieprawidłowe wyniki laboratoryjnych testów wątrobowych, mianowicie umiarkowane wzrosty aktywności AlAT, AspAT oraz GGT (jeśli jest komponent cholestazy, to również FZ). Elektroforeza białek może wykazać zwiększone stężenia gammaglobulin (pośrednia wskazówka procesu włóknienia, ewentualnie zapalenia autoimmunologicznego). Dalsze postępowanie diagnostyczne winno być ukierunkowane na wykazanie etiologii choroby (ewentualnie zaawansowania zmian zapalno-włóknieniowych), co determinuje dopiero odpowiednie postępowanie terapeutyczne.

### **Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B**

**Etiopatogeneza.** Choroba przebiega w trzech fazach: a) tolerancji immunologicznej – HbsAg(+) HBV-DNA metodą PCR(+), prawidłowa aktywność aminotransferaz, b) przewlekłego zapalenia (immunoeliminacji) – HbsAg(+), HbeAg(+) HBV-DNA(+), aktywność aminotransferaz podwyższona (histopatologiczne – cechy zapalenia), c) zdrowienia – eliminacja HbeAg, pojawienie się anty-Hbe, niska wiremia ( $< 10^2$  kopii/ml), normalizacja aktywności aminotransferaz (nieaktywna faza przewlekłego nosicielstwa). Wyeliminowanie zakażenia jest równoznaczne z eliminacją HbsAg i pojawieniem się anty-HBs; często jednak do tego nie dochodzi. W fazie nieaktywnego przewlekłego nosicielstwa może dochodzić do reaktywacji procesu zapalnego. U chorych zakażonych HBV, którzy na skutek mutacji nie wytwarzają HbeAg [wariant HbeAg(-)] zakażenia mają zwykle cięższy przebieg, a wiremia utrzymuje się na wysokim poziomie. U ok. 10–30% przewlekłe zakażonych chorych rozwija się marskość wątroby; u tych osób stosunkowo często powstaje HCC – 2% na rok. Czynnikiem karcynogennym (poza marskością) jest sam wirus *hepatitis B*.

**Leczenie.** Celem leczenia jest uzyskanie trwałej supresji replikacji wirusa, co jest warunkiem umożliwiającym zahamowanie czy też spowolnienie, a nawet regresję zmian zapalnych i włóknienia wątroby; stanowi też realną szansę na zapobiegnięcie rozwojowi HCC. Eradykacja HBV przy obecnie stosowanych terapiach jest nieosiągalna, ponieważ HBV-DNA występuje w jądrach komórek wątrobowych w postaci cccDNA (*covalently closed circular DNA*).

Leczenie farmakologiczne stosuje się u chorych w fazie zapalenia. Zastosowanie mają interferon alfa2a, interferon alfa2b, pegylowany interferon alfa2a oraz analogi nukleozydowe i nukleotydydowe (lamiwudyna, telbiwudyna adefowir i entecawir). Leczenie prowadzi się w wyspecjalizowanych ośrodkach, w których decyzje terapeutyczne podejmowane są na podstawie oceny wiremii, aktywności zapalnej (ALAT i badanie histopatologiczne biopsji wątroby) i istnienia ewentualnych patologii pozawątrobowych, jak np. zapalenie naczyń czy kłębuszkowe zapalenie nerek. W ośrodkach tych zapewniony jest odpowiedni dobór leków (uwzględnienie przeciwwskazań), sposobu leczenia i stały monitoring prowadzonej terapii ze względu na możliwość wystąpienia poważnych powikłań.

### **Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C**

**Etiopatogeneza.** Zakażenia HCV przebiegają najczęściej w formie przewlekłej, co najpewniej jest wynikiem nieadekwatnej stymulacji immunologicznej odpowiedzi komórkowej i znacznej zmienności genomu HCV.

**Obraz kliniczny.** Choroba przebiega skrycie, objawy występują zwykle w fazie znacznego zaawansowania. Aktywność aminotransferaz okresowo się nasila i maleje. Rozpoznanie ustala się na podstawie wykazania przeciwciał anty-HCV i HCV-RNA (metodą PCR) w surowicy. Po 15–20 latach od zakażenia rozwija się u ok. 20–30% chorych marskość wątroby, później jej powikłania (w tym HCC – 2–6% w stosunku rocznym). W przebiegu choroby obserwuje się często objawy pozawątrobowe, jak krieglobulinemia, liszaj płaski, zapalenia tarczycy i inne.

**Leczenie.** Podstawowe leki to pegylowane interferony alfa i beta stosowane łącznie z rybawiryną. Terapię prowadzi się tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach. Do leczenia kwalifikuje się w pierwszej kolejności chorych z zaawansowanym włóknieniem, chorych oczekujących na przeszczepienie wątroby lub nerki oraz chorych z objawową krioglobulinemią. Czas leczenia zależy głównie od genotypu wirusa i wiremii po 12 tygodniach terapii, ale również od innych czynników. Kryterium efektu terapeutycznego jest uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (*sustained virological response – SVR*), co oznacza, że po 6 miesiącach od zakończenia terapii nie wykrywa się już HCV-RNA w surowicy.

### **Autoimmunologiczne zapalenie wątroby**

**Etiopatogeneza.** Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (*autoimmune hepatitis – AIH*) jest wynikiem zaburzonej odpowiedzi immunologicznej, która skierowana jest przeciwko własnym tkankom. Często współistnieją inne choroby autoimmunologiczne, jak np. nadczynność tarczycy, cukrzyca typu 1, toczeń rumieniowaty, zespół Sjögrena i inne. Od samego początku jest chorobą przewlekłą (mogą jedynie występować zaostrzenia w jej przebiegu).

**Obraz kliniczny.** Najczęściej chorują kobiety. Do rozpoznania choroby konieczne jest wykazanie hipergammaglobulinemii, obecności przeciwciał przeciwjądrowych ANA i/lub przeciwciał przeciw mięśniom gładkim ASMA w mianach  $> 1 : 80$ ; charakteryzuje to typ 1 AIH. Wykazanie przeciwciał przeciwko antygenom mikrosomalnym wątroby i nerek LKM1 charakteryzuje typ 2 AIH. Badanie histopatologiczne bioptatu wątroby pozwala na określenie nasilenia zmian zapalnych i włóknieniowych. W przebiegu choroby często dochodzi do zaostrzeń. Nielezione AIH prowadzi do marskości i niewydolności wątroby.

**Leczenie.** Podstawą leczenia jest immunosupresja kortykosteroidami (prednizon, budesonid) w monoterapii (u ludzi młodych) lub w połączeniu z azatiopryną. Dawki podtrzymujące (po uzyskaniu normalizacji aktywności aminotransferaz) stosuje się przez ok. 2 lata. Warunkiem odstawienia terapii jest uzyskanie

normalizacji w obrazie histopatologicznym biopsatu wątroby (ewentualnie zmian określanych jako minimalne). Znacznie lepsze wyniki uzyskuje się w AIH-1 niż w AIH-2. W razie niepowodzenia terapii kortykosteroidami i azatiopryną zastosowanie mają metotreksat, 6-merkaptopuryna, cyklosporyna, mykofenolan motefilu i przeszczepienie wątroby w okresie niewydolności narządu.

### Zespoły nakładania

Zespoły nakładania (*overlap syndroms*) charakteryzują się współistnieniem dwóch chorób autoimmunologicznych, np. AIH/PBC, AIH/PSC. W przypadku stwierdzenia przeciwciał anti-HCV u chorych z AIH konieczna jest weryfikacja zakażenia HCV metodą PCR. Leczenie chorych z AIH i zakażonych wirusem *hepatitis C* wymaga szczególnej analizy odnośnie do doboru leków (immunosupresja? leki przeciwwirusowe?) i szczególnie pieczołowitego nadzoru w czasie leczenia, by w porę odstawić leki, które mogłyby pogorszyć dotychczasowy przebieg choroby.

### Streszczenie

Przewlekłe, czyli trwające dłużej niż 6 miesięcy, zapalenia wątroby stanowią niejednorodną etiopatogenetycznie grupę chorób, charakteryzującą się różnie nasilonym procesem zapalnym i włóknieniem, które nasilając się, może doprowadzić do marskości. Częstymi przyczynami są przewlekłe zakażenia HBV i HCV, nadużywanie alkoholu oraz zaburzenia odpowiedzi immunologicznej.

Obraz kliniczny jest niecharakterystyczny, częstym objawem jest uczucie zmęczenia. W badaniach laboratoryjnych wykazuje się wzrosty aktywności aminotransferaz. W zapaleniach wirusowych typu B i C stwierdza się – odpowiednio – HBsg i anti-HCV oraz materiał genetyczny wirusa: HBV-DNA lub HCV-RNA (metoda PCR), co świadczy o replikacji wirusów. W zapaleniu autoimmunologicznym charakterystyczna jest hipergammaglobulinemia oraz obecność w surowicy auto-

przeciwciał ANA i/lub ASMA, rzadziej LKM-1. Zapalenia wirusowe leczy się lekami przeciwwirusowymi (interferony, nukleotydy), a autoimmunologiczne – immunosupresyjnie (kortykosteroidy, azatiopryna).

**Pytania sprawdzające:**

- Co należy rozumieć przez określenie „martwica kęsowa” (*interface hepatitis*)?
- Co należy rozumieć przez określenie „faza nieaktywnego nosicielstwa” w zakażeniach HBV?
- Dlaczego w nazwie autoimmunologicznego zapalenia wątroby nie występuje określenie „przewlekłe”?
- Jakie są laboratoryjne wskaźniki autoimmunologicznego zapalenia wątroby?
- Jakie leki stosuje się w leczeniu przewlekłego WZW typu B, a jakie w WZW typu C?
- Jakie leki stosuje się w leczeniu autoimmunologicznego zapalenia wątroby?



## 5.4. Chronic hepatitis

### Questions to the patient:

- How long have you known about abnormal results of liver tests?
- How much alcohol do you drink and for how long?
- What are the symptoms – particularly do you feel fatigue and reduced performance?
- In the past have you had surgery and blood transfusion or blood substitute?
- Have you had vaccination against infectious jaundice?

### Summary

Chronic, meaning lasting longer than 6 months, hepatitis belongs to a heterogeneous aetiopathogenetic group of diseases for which characteristic are: various degrees of inflammation and fibrosis; progressive fibrosis can lead to cirrhosis. Frequently it is caused by chronic HBV and HCV infection, alcohol abuse, ingestion of drugs and autoimmune disorders. Clinical course is usually non-characteristic; a frequent symptom is fatigue.

Liver biochemistry frequently indicates increased activity of aminotransferases. In patients with hepatitis B and hepatitis C, respectively, HBsAg and anti-HCV, as well as HBV-DNA and HCV-RNA, are detected; the latter prove viral replication. In autoimmune hepatitis (AIH) characteristic are hypergammaglobulinaemia and circulating antibodies against DNA (ANA) and anti-smooth muscle (ASMA) and seldom anti-LKM-1. Viral hepatitis is treated with antiviral agents (interferons, antiviral nucleotides), and autoimmune hepatitis with immunosuppressive drugs (corticosteroids, azathioprine and others).

## 5.5. Słuszczeniowe choroby wątroby

### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- Jeśli pacjent jest otyły – to od kiedy i jakie są nawyki żywieniowe?
- Jaki jest tryb życia i charakter pracy (odnośnie do wysiłku fizycznego)?
- W jakiej ilości i postaci spożywany jest alkohol?
- Z jakiego powodu wykonywano laboratoryjne testy wątrobowe i/lub badanie USG (przypadkowo czy z powodu dolegliwości)?
- Czy współistnieją takie choroby, jak cukrzyca i nadciśnienie tętnicze?

Słuszczenie wątroby to stan, w którym nagromadzony tłuszcz stanowi  $> 5\%$  masy narządu lub w którym liczba hepatocytów obciążonych tłuszczem wynosi  $> 5\%$ . W słuszczeniu wielokropelkowym duża kropla (krople) tłuszczu spycha jądro komórkowe na obwód, a w drobnokropelkowym, w którym zwykle rokowanie jest poważniejsze, kropelki tłuszczu otaczają położone centralnie jądro. Jeśli przyczynę słuszczenia można jednoznacznie określić, to umieszcza się ją w rozpoznaniu, np. słuszczenie alkoholowe (najczęstsze), polekowe (tamoksyfen, amiodaron, metotreksat), po resekcji jelita cienkiego, w chorobie Wilsona itd. Jeśli natomiast słuszczenie jest wynikiem „pierwotnie” metabolicznych zaburzeń (zespołu metabolicznego), to określamy je jako niealkoholową słuszczeniową chorobę wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD). Spektrum NAFLD obejmuje: a) proste słuszczenie wątroby, b) słuszczenie z zapaleniem zrazikowym, c) słuszczenie, zapalenie zrazikowe i zwyrodnienie balonowate hepatocytów, d) jak w punkcie c) plus włóknienie. Dwie ostatnie postaci są charakterystyczne dla niealkoholowego słuszczeniowego zapalenia wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH) i mogą ewoluować ku marskości. Zespół metaboliczny, którego jednym z przejawów jest NAFLD lub NASH, manifestuje się głównie nadciśnieniem tętniczym, otyłością typu centralnego, hipergli-

kemią, hipertriglicydemią i hipolipoproteinemią LDL. Zaburzenia te idą w parze z opornością tkanek na insulinę, stąd inna nazwa zespołu – zespół oporności na insulinę. Wystąpienie trzech spośród wymienionych zaburzeń pozwala na rozpoznanie zespołu metabolicznego. Stres oksydacyjny warunkuje ewoluowanie prostego stłuszczenia w kierunku NASH.

**Obraz kliniczny.** Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby ujawnia się zwykle u osób po 40. roku życia (najczęściej z cechami zespołu metabolicznego) zwyżkami aktywności AlAT i AspAT oraz zwiększonym stężeniem ferrytyny w surowicy (bez wzmożonego wysycenia transferyny żelazem). U ok. 50% chorych stwierdza się powiększenie wątroby, a badanie USG wskazuje na stłuszczenie („biała wątroba”). W badaniach laboratoryjnych i obrazowych nie można odróżnić NASH od innych form stłuszczenia – pozwala na to badanie histopatologiczne bioptatu wątroby, jednak konieczność wykonania tego badania ustala się indywidualnie (i jest to problem kontrowersyjny). Inne nieinwazyjne badania mające na celu ocenę stopnia włóknienia i zapalenia nie zostały jeszcze definitywnie zweryfikowane. U ok. 30–40% chorych z NASH wykazanych w biopsji wątroby stwierdza się już cechy włóknienia, a u ok. 20% cechy marskości.

**Leczenie.** Należy dążyć do zmiany stylu życia przez łagodną redukcję masy ciała (nie więcej niż 1 kg/tydzień) i systematyczny wysiłek fizyczny, np. codzienny marsz przez minimum 20–40 min; zmniejsza to w znacznym stopniu insulinooporność. Skuteczność dotychczasowych metod leczenia farmakologicznego jest trudna do udowodnienia (stosuje się leki korygujące zaburzenia lipidowe, witaminę E, betainę i inne). Statyny stosowane w zaburzeniach lipidowych nie są przeciwwskazane u chorych ze stłuszczeniem i zwyżkami aktywności aminotransferaz, konieczne jest jednak monitorowanie aktywności tych enzymów, by w razie wyraźnego wzrostu lek odstawić. Szereg leków podlega aktualnie ocenie w badaniach klinicznych.

### **Alkoholowe uszkodzenia wątroby**

Uważa się, że spożywanie alkoholu w ilości > 21 jednostek na tydzień u mężczyzn i > 14 jednostek u kobiet (lub odpowied-

nio 3 i 2 jednostki na dobę) może prowadzić do uszkodzenia wątroby. Jedna jednostka alkoholu to ok. 10 g alkoholu, co odpowiada małej lampce wina lub połowie kufła piwa (250 ml), lub kieliszкови wysokoprocentowego alkoholu (25 ml).

**Etiopatogeneza.** Alkoholowe uszkodzenia wątroby manifestują się stłuszczeniem wątroby, alkoholowym zapaleniem i włóknieniem oraz marskością. Alkoholowe stłuszczenie wątroby nie różni się od niealkoholowego ani obrazem klinicznym, ani obrazem histopatologicznym bioptatu wątroby. Alkoholowe zapalenie wątroby, poza stłuszczeniem, charakteryzuje: zwyrodnienie balonowate i martwica hepatocytów, nacieki z granulocytów obojętnochłonnych i włóknienie głównie w centralnej (okołozylnej, 3. strefa gronka) części zrazika i wokół zatok. Często stwierdza się obecność hialiny (ciałek Mallory'ego) i dużych mitochondriów w hepatocytach.

**Obraz kliniczny** obejmuje szerokie spektrum: przebieg bezobjawowy lub różnie nasilone cechy zapalenia do ostrej niewydolności wąłcznie. Wątroba i śledziona często są powiększone (wzmozona konsystencja, gładka powierzchnia, ostry brzeg), moze wystąpić żółtaczka, na skórze „pajaczki” oraz obrzęki kończyn dolnych, czasem wodobrzusze. W badaniach laboratoryjnych zwraca uwagę leukocytoza, wzrost aktywności GGT, hipalbuminemia. Stopień zaawansowania zmian i rokowanie w ostrym alkoholowym zapaleniu wątroby określa tzw. indeks Maddreya: stężenie bilirubiny (mg/dl) + przedłużenie czasu protrombinowego powyżej normy (s)  $\times$  4,6. Wartość  $>$  90 wskazuje na ciężki przebieg choroby, 30–90 na umiarkowanie ciężki,  $<$  30 na łagodny. Jeśli nie ma przeciwwskazań (parametry krzepnięcia) wskazana jest biopsja wątroby („złoty standard” rozpoznania).

**Leczenie.** Abstynencja od alkoholu jest podstawowym warunkiem skutecznej terapii. Obowiązuje odpowiednie leczenie dietetyczne i objawowe. Próbuje się leczenia pentoksyfilią (inhibitor TNF), czasami prednizonem – wyniki takiej terapii są jednak niepewne.

## Zespół Ziewego

Jest szczególną postacią alkoholowego uszkodzenia wątroby, charakteryzującą się triadą objawów: żółtaczką, hiperlipidemia (dotyczy wszystkich frakcji) i hemoliza. Zwykle objawy cofają się w ciągu kilku tygodni trwania abstynencji od alkoholu.

## Streszczenie

Stłuszczeniowe choroby wątroby są najczęstszą przyczyną podwyższonej aktywności aminotransferaz w surowicy i zwykle przebiegają skąpoobjawowo. Mogą być spowodowane alkoholem lub innymi czynnikami (np. lekami), jak też pierwotnymi zaburzeniami metabolicznymi (zespół metaboliczny, czyli zespół insulinooporności: nadciśnienie tętnicze, otyłość typu centralnego, hiperglikemia i hipolipoproteinemii LDL).

Stłuszczenie będące przejawem zespołu metabolicznego określa się mianem niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Obejmuje ona zarówno proste stłuszczenie (zmiany stacjonarne), jak i NASH, które charakteryzuje się zapaleniem, zwyrodnieniem balonowatym hepatocytów i włóknieniem. Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby może ewoluować do marskości wątroby. W leczeniu NAFLD i NASH podstawowe znaczenie ma normalizacja masy ciała i codzienny wysiłek fizyczny (np. marsz 20–40 min) dla zmniejszenia insulinooporności. Alkoholowe stłuszczenie wątroby w obrazie histopatologicznym i przebiegu klinicznym nie różni się od NAFLD, natomiast zapalenie przebiega z gorączką i leukocytozą – rokowanie może być poważne.

## Pytania sprawdzające:

- Jakie są kryteria histopatologiczne rozpoznania NAFLD i NASH?
- Co rozumie się przez określenie „zespół metaboliczny”?
- Co to jest jedna jednostka alkoholu?
- Które z badań enzymatycznych może sugerować alkoholową etiologię uszkodzenia wątroby?
- Jakie są zasady leczenia NAFLD i NASH?

## 5.5. Fatty liver disease

### Questions to the patient:

- If the patient is overweight – for how long and what is your meal programme?
- What is your lifestyle and kind of work (particularly physical activity)?
- How much alcohol do you drink and what kind?
- What was the reason for having liver lab tests and/or echography (by chance or because of discomfort)?
- Do you also have diabetes and hypertension?

### Summary

Fatty liver diseases are the most frequent cause of increased activity of aminotransferases and usually are mildly symptomatic. They can be caused by alcohol or other agents (for example drugs) and also can be associated with metabolic syndrome with insulin resistance as the main pathophysiological factor (arterial hypertension, abdominal obesity, hyperglycaemia and hypolipoproteinaemia LDL are often the clinical features of the syndrome).

Fatty liver disease which is pathophysiologically associated with metabolic syndrome is named non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

NAFLD comprises a disease spectrum which includes simple steatosis and steatohepatitis (NASH). Simple steatosis is benign, whereas NASH is defined by the presence of hepatocyte injury (ballooning degeneration), inflammation and fibrosis which can lead to cirrhosis. In treatment of NAFLD/NASH basic is normalization of body weight and everyday physical activity (for example 20-40 min walking) to decrease insulin resistance. Histopathological features of alcoholic fatty liver disease are not different from NAFLD, whereas alcoholic hepatitis with fever and leukocytosis can have a fatal outcome.

## 5.6. Choroby metaboliczne

### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- Od kiedy wiadomo o chorobie wątroby?
- Czy występowały takie objawy, jak: drżenia kończyn, zaburzenia mowy, zmiany zabarwienia skóry, impotencja?
- Czy u bliskich krewnych występowały choroby wątroby – jeśli tak, to jakie?
- Czy występowały objawy chorobowe, które diagnozowano w kierunku uszkodzenia mięśnia sercowego i/lub zapalenia trzustki?

### Choroba Wilsona

**Etiopatogeneza.** Jest to choroba genetyczna, dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Istota choroby polega na zaburzonej funkcji białka transportującego miedź z hepatocytów do żółci. Z uszkodzonych przez nadmiar miedzi hepatocytów przedostaje się ona do krwi, powodując uszkodzenie innych tkanek i narządów.

**Obraz kliniczny.** Zwykle występują objawy przewlekłego zapalenia wątroby i marskości, choroba może też przybrać formę ostrego lub piorunującego zapalenia wątroby. Objawy neurologiczne (drżenia, dysartria) i psychiatryczne (depresja, psychozy, zaburzenia osobowości) wskazują na uszkodzenie mózgu; częste są też uszkodzenia serca, trzustki i mięśni. Stężenie ceruloplazminy w surowicy jest obniżone (wydzielanie miedzi do żółci stymuluje syntezę tego białka), podobnie stężenie miedzi – wartości prawidłowe odpowiednio: 20–30 mg/dl i 75–130 µg/dl. Wydalanie miedzi z moczem jest wzmożone > 70 µg/dobę. U wielu chorych można wykazać depozyty miedzi w rogówce w postaci pierścienia Kaysera-Fleischera.

**Leczenie.** Należy dążyć do zmniejszenia ilości miedzi nagromadzonej w tkankach. Jako leki pierwszego rzutu stosuje się preparaty cynku dla zmniejszenia absorpcji miedzi w jelitach: 3–4 razy dziennie 50 mg na godzinę przed posiłkiem. Okres leczenia i dawki należy dostosowywać do obiektywnie wykazanej skuteczności leczenia. Związki chelatujące miedź, np. peni-

cylamina, ze względu na potencjalną toksyczność wykorzystuje się raczej w drugiej kolejności – objawy neurologiczne stanowią przeciwwskazanie do stosowania penicylaminy. Początkowa dawka wynosi 900–1200 mg/dobę (w 3–4 dawkach podzielonych). Efektu terapeutycznego można się spodziewać najwcześniej po ok. 3 miesiącach, zwykle jednak leczenie jest długotrwałe. Innym lekiem chelatującym miedź jest trietylenotetraamina, którą stosuje się początkowo w dawkach 600 mg 3–4 razy dziennie, na godzinę przed posiłkiem. Niewydolność wątroby jest wskazaniem do przeszczepienia narządu.

## Hemochromatoza

**Etiopatogeneza.** Główną postacią jest hemochromatoza dziedziczna autosomalnie recesywnie, do czego dochodzi na skutek mutacji genu *HFE*. Rzadszymi formami hemochromatozy wrodzonej, niezwiązanej z genem *HFE*, jest hemochromatoza młodzieńcza, jak również wariant włoski i choroba dziedziczna autosomalnie dominująco. Istota choroby polega na przeładowaniu tkanek żelazem na skutek nadmiernego jego wchłaniania w przewodzie pokarmowym.

**Obraz kliniczny.** W obrazie klinicznym dominują cechy przewlekłego zapalenia lub marskości wątroby, często cukrzyca, uszkodzenie mięśnia sercowego i impotencja. Znaczenie diagnostyczne ma wykazanie wzmózonego wysycenia transferyny (> 55%) i wzmózonego stężenia ferrytyny (> 300 µg/l). Mniejsze wzrosty stężenia ferrytyny nie są jednoznaczne diagnostycznie, gdyż obserwuje się je w stanach zapalnych. Biopsja wątroby ma nie tylko wartość diagnostyczną, ale co ważniejsze – rokowniczą. Zidentyfikowanie genu *HEF* potwierdza rozpoznanie genetycznej hemochromatozy.

**Leczenie.** Podstawę leczenia stanowi usunięcie nadmiaru żelaza z ustroju za pomocą upustów krwi – początkowo raz w tygodniu po ~450 ml aż do uzyskania prawidłowego stężenia ferrytyny (upusty należy przerwać po wystąpieniu niedokrwistości), później kilka razy w roku dla podtrzymania wyników leczenia. Inne sposoby leczenia są nieskuteczne.



## Streszczenie

**Choroba Wilsona** jest wynikiem uszkodzenia tkanek przez miedź akumulowaną w nadmiarze (obraz przewlekłego zapalenia). Mogą wystąpić objawy neurologiczne i psychiatryczne. Stężenie ceruloplazminy w surowicy jest obniżone, wydalanie miedzi z moczem wzmożone. Czasami można wykazać depozyty miedzi w rogówce w lampie szczelinowej (pierścień K-F). W leczeniu stosuje się preparaty cynku, penicylaminę i inne.

**Hemochromatoza** polega na nadmiernym akumulowaniu żelaza w tkankach (uszkodzenie wątroby, trzustki, mięśnia sercowego). Wysycenie transferyny żelazem > 55% i stężenie ferrytyny > 300 µg/l ma znaczenie diagnostyczne. W leczeniu stosuje się upusty krwi do czasu uzyskania normalizacji stężenia ferrytyny.

## Pytania sprawdzające:

- Na czym polega istota zaburzeń metabolicznych, które prowadzą do choroby Wilsona i do hemochromatozy?
- Jakie objawy neurologiczno-psychiatryczne mogą się pojawić w chorobie Wilsona?
- Jakie badania laboratoryjne przemawiają za rozpoznaniem choroby Wilsona?
- Jakie badania laboratoryjne przemawiają za rozpoznaniem hemochromatozy?
- Jakie są sposoby leczenia choroby Wilsona, a jakie hemochromatozy?

## 5.6. Metabolic diseases

### Questions to the patient:

- How long have you known about the liver disease?
- Did you have such symptoms as shaking limbs, speech disorders, changes in skin colour, impotence?
- Do your relatives have liver diseases? If yes, what kind?
- Did you have symptoms which were diagnosed as damage to myocardium and/or pancreatic inflammation?

### Summary

**Wilson disease.** The disease is a result of a metabolic defect which leads to progressive accumulation of copper in tissues (in the liver a feature of chronic hepatitis). Symptoms can be neurological and psychiatric. Serum concentration of ceruloplasmin is decreased, urinary copper excretion is increased; in some patients copper is deposited in the cornea (K-F ring – examination in slit lamp). Zinc preparations, penicillamine and others are used in treatment.

**Haemochromatosis.** The disease is a result of excess accumulation of iron in tissues (damage of liver, pancreas, cardiac muscle). Transferrin saturation > 55% and serum concentration of ferritin > 300 µg/l are important for diagnosis. In treatment venesection is the method of choice. Bloodletting therapy is necessary to achieve normal concentration of ferritin.

## 5.7. Polekowe uszkodzenia wątroby

### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- Czy w ostatnich dniach, tygodniach lub miesiącach zażywane były jakieś leki – jeśli tak, to jakie, przez jaki okres i w jakich dawkach?
- Czy przed zastosowaniem danego leku wykonywano laboratoryjne testy wątrobowe – jeśli tak, to jakie były ich wyniki?
- Czy w przeszłości występowały choroby wątroby – jeśli tak, to jakie?
- Czy w czasie stosowania leku występowały takie objawy, jak świąd skóry, nudności, osłabienie lub inne?
- Czy w przeszłości zdarzało się złe samopoczucie po zażyciu leków?

**Etiopatogeneza.** Leki mogą być przyczyną: a) ostrego zapalenia wątroby (np. halotan – objawy występują po 2–3 tygodniach od ekspozycji), b) cholestazy (np. anaboliki i środki antykoncepcyjne), c) martwicy (np. paracetamol). Ustąpienie objawów chorobowych po kilku tygodniach lub miesiącach od odstawienia leku potwierdza rozpoznanie polekowego uszkodzenia wątroby.

**Toksyczność paracetamolu.** Toksyczność zależy od dawki, uprzednio istniejącego uszkodzenia wątroby, nadużywania alkoholu (co ma szczególne znaczenie) oraz zażywania innych leków. Dawka 10 g często jest śmiertelna – powoduje ostrą niewydolność wątroby. Czynnikiem złego rokowania są: pH surowicy  $< 7,3$ , stężenie kreatyniny  $> 300$  mmol/l, przedłużenie czasu protrombinowego  $> 4$  s.

**Leczenie.** Ważne jest, by jak najszybciej usunąć paracetamol z żołądka poprzez płukanie. Leczenie winno być prowadzone na oddziałach intensywnej terapii. Należy od razu zastosować N-acetylocysteinę w szybkim wlewie dożylnym dla odtworzenia wątrobowych zapasów glutationu, stosując dawkę 150 mg/kg m.c. w roztworze glukozy, potem 50 mg/kg m.c. w ciągu 4 godz., a następnie 100 mg/kg m.c. w ciągu 16 godz. Poza tym stosuje się leczenie objawowe. Konieczne może być przeszczepienie wątroby.

**Streszczenie**

Polekową etiologię uszkodzenia wątroby należy zawsze brać pod uwagę, jeśli nie udało się wykazać innego czynnika. Kliniczny obraz uszkodzeń polekowych może odpowiadać zapaleniom lub/i cholestazie, jak również martwicy hepatocytów. Do ustąpienia objawów dochodzi zwykle po kilku lub kilkunastu tygodniach, czasami proces jest przewlekły.

**Pytania sprawdzające:**

- Jakie typy uszkodzenia wątroby mogą wystąpić po zażyciu leków?
- Które z leków indukują aktywność GGT i czy izolowany wzrost surowiczej aktywności tego enzymu świadczy o uszkodzeniu wątroby?
- Jakie są wskaźniki złego rokowania w zatruciach paracetamolem?
- Jakie zasady obowiązują w leczeniu ostrych zatruc paracetamolem?
- Co przemawia za polekową etiologią uszkodzenia wątroby?

## 5.7. Drug-induced liver diseases

### Questions to the patient:

- During recent days, weeks or months have you taken any medication? If yes, what kind, for how long and what dose?
- Before use of medication did you have any lab liver tests? If yes, what was the result?
- Have you had any liver diseases in the past? If yes, what kind?
- During use of the drugs did you have any such symptoms as itching, nausea, weakness – or other symptoms?
- In the past have you had malaise after any kind of medication?

### Summary

Drug-induced aetiology of liver damage should be taken into consideration if other causes cannot be found. Clinical presentation of drug-induced damage can be similar to hepatitis or to cholestasis, also to hepatocellular necrosis. Recovery is usually after a few or a dozen weeks; sometimes liver damage is chronic.

## 5.8. Cholestatyczne choroby wątroby

### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- Jakie są dolegliwości, a szczególnie czy występuje świąd skóry?
- Czy pacjent ma takie dolegliwości, jak wysychanie śluzówek, zmiany skórne, astma lub inne (np. zapalenie stawów)?
- Czy nie współistnieje choroba jelit, w szczególności wrzodziejące zapalenie jelita grubego?
- Czy są lub były stosowane środki antykoncepcyjne (dotyczy kobiet)?
- Od kiedy wiadomo, że wyniki laboratoryjnych testów wątrobowych są nieprawidłowe, zwłaszcza czy badano aktywność FZ?

Cholestaza oznacza upośledzenie dopływu żółci do dwunastnicy. Jeśli przyczyną są choroby wątroby, mówi się o cholestazie wewnątrzwątrobowej, a jeśli przyczyna tkwi poza wątrobą (drogi żółciowe, trzustka) – o cholestazie zewnątrzwątrobowej. Cechami laboratoryjnymi cholestazy są: równoczesny wzrost aktywności FZ i GGT oraz wzrost stężenia kwasów żółciowych w surowicy. Nie ma możliwości laboratoryjnego zróżnicowania cholestazy wewnątrzwątrobowej od zewnątrzwątrobowej. Dość charakterystycznym objawem klinicznym cholestazy jest świąd skóry, natomiast takie objawy, jak: bóle w nadbrzuszu, gorączka, ubytek masy ciała, szybko narastająca żółtaczką, przemawiają za cholestazą zewnątrzwątrobową. Każda choroba wątroby może przebiegać z komponentem cholestatycznym – typowe zespoły cholestatyczne omówiono poniżej.

### Pierwotna marskość żółciowa wątroby

**Etiopatogeneza.** Istotą pierwotnej marskości żółciowej wątroby (*primary biliary cirrhosis* – PBC) jest postępujące uszkodzenie drobnych wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych z towarzyszącym zapaleniem w przestrzeniach wrotnych i włóknieniem. W końcowej fazie dochodzi do przebudowy marskiej

wątroby z jej następstwami. Główną rolę etiopatogenetyczną odgrywają procesy autoimmunologiczne, nie w pełni jeszcze poznane.

**Obraz kliniczny.** Najczęściej chorują kobiety w młodym i średnim wieku. Po wieloletnim okresie klinicznie bezobjawowym (poza wzrostem laboratoryjnych wskaźników cholestazy) występuje świąd skóry i osłabienie, później osteoporoza (zaburzenia wchłaniania witaminy D, obniżona aktywność osteoblastów), żółtaki wokół oczu, a w końcu marskość z jej powikłaniami. Często współistnieją inne choroby autoimmunologiczne, jak zespół suchości, zaburzenia czynności tarczycy i inne. Zasadnicze znaczenie dla rozpoznania PBC ma wykazanie obecności w surowicy przeciwciał przeciwmitochondrialnych – AMA – w mianie  $> 1 : 40$  (AMA mają znaczenie diagnostyczne, nie są natomiast czynnikiem etiologicznym).

U chorych z obecnością AMA nie ma potrzeby wykonywania biopsji wątroby w celu ustalenia rozpoznania, natomiast badanie histopatologiczne bioptatu pozwala na ocenę stopnia zaawansowania zmian i rokowanie. Należy pamiętać, że zmiany histopatologiczne mogą być w PBC różnie nasilone w różnych częściach wątroby – nawet w tym samym bioptacie, dlatego nie muszą być reprezentatywne dla całego narządu.

**Leczenie.** Podstawę terapii stanowi kwas ursodeoksycholowy (UDCA) stosowany w dawce dobowej 13–15 mg/kg m.c. (w dwóch lub trzech dawkach podzielonych). Leczenie takie może wyraźnie spowolnić progresję zmian. W leczeniu osteoporozy zastosowanie mają bisfosfoniany, witamina D i preparaty wapnia, a świąd skóry zwalcza się cholestyraminą. Niewydolność wątroby i nieznosny świąd skóry niepoddający się leczeniu są wskazaniami do przeszczepu wątroby. Chorzy z rozpoznaniem PBC powinni podlegać skринingowi w kierunku celiakii.

### **Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych**

**Etiopatogeneza.** Podobnie jak PBC pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (*primary sclerosing cholangitis* – PSC) ma podłoże autoimmunologiczne, w surowicy nie stwierdza się jednak AMA. Drogi żółciowe wewnątrz- i/lub zewnątrz-

wątrobowe w wyniku procesu zapalnego ulegają odcinkowemu włóknieniu, co powoduje ich naprzemienne zwężenia i poszerzenia – z biegiem czasu rozwija się cholestaza i marskość wątroby.

**Obraz kliniczny.** Chorują głównie mężczyźni, często z współistniejącym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. W obrazie klinicznym dominują objawy cholestazy z rzutami ostrego bakteryjnego zapalenia dróg żółciowych (nasilenie żółtaczki, gorączka z dreszczami), może dojść do posocznicy. Nierzadko choroba wikła się kamicą przewodową i rakiem dróg żółciowych. W ustaleniu rozpoznania istotną rolę odgrywają badania obrazujące drogi żółciowe: cholangio-MR (bez podania środka kontrastującego) i ECPW (endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna). Metodę ECPW wykorzystuje się jednak głównie do zabiegów terapeutycznych (poszerzanie dróg żółciowych, ewakuacja złożeń, protezowanie dróg żółciowych) oraz do pobrania materiału do badań cytologicznych lub ewentualnie histopatologicznych (diagnostyka raka) i bakteriologicznych.

**Leczenie.** Stosuje się UDCA, podobnie jak w PBC, oraz wspomniane wyżej zabiegi endoskopowe. W przypadku powikłania bakteryjnym zapaleniem dróg żółciowych podaje się antybiotyki o szerokim spektrum działania, penetrujące do żółci (cefalosporyny III generacji, chinolony). Stany zaawansowane są wskazaniem do przeszczepienia wątroby. Zwłoka w wykonaniu przeszczepu może przekreślić szanse chorego ze względu na możliwość wcześniejszego rozwoju HCC.

## **Inne zespoły cholestatyczne**

### ***Cholestaza ciężarnych***

Zwykle objawia się w III trymestrze ciąży świądem skóry i żółtaczką. Dla rozpoznania ważne jest wykazanie zwiększonego stężenia kwasów żółciowych w surowicy, gdyż oparcie się tylko na typowych laboratoryjnych wskaźnikach cholestazy może zawieść. Wzmoczona aktywność FZ w ciąży jest bowiem zjawiskiem zwykłym (pochodzi z łożyska), a aktywność GGT może być prawidłowa ze względu na supresję aktywności tego



enzymu estrogenami. W ok. 20% przypadków porody są przedwczesne, po porodzie objawy ustępują. Przeciwwiędowo stosuje się cholestyraminę w dawce dobowej 3 razy po 4 g i UDCA w dawce 10–15 mg/kg m.c./dobę (bezpieczny dla płodu).

### ***Cholestaza w przebiegu posocznicy***

Występuje często (choć nie wyłącznie) w zakażeniach bakteriami wytwarzającymi endotoksyny, które mają hamujący wpływ na procesy transportu żółci z hepatocytów do kanalików żółciowych. Skuteczne leczenie choroby podstawowej usuwa objawy cholestazy.

### ***Cholestaza w przebiegu żywienia pozajelitowego***

Pojawia się po ok. 2–3 miesiącach. Brak pokarmu w przewodzie pokarmowym zmniejsza krążenie wątrobowo-jelitowe kwasów żółciowych i sprzyja rozrostowi flory bakteryjnej w jelitach.

### **Streszczenie**

Cholestaza oznacza upośledzenie dopływu żółci do dwunastnicy. Charakterystycznym objawem klinicznym jest świąd skóry oraz wzrost aktywności FZ, GGT i zwiększenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy. W PBC zmianom zapalno-włóknieniowym ulegają drobne drogi żółciowe wewnątrzwątrobowe, a w PSC najczęściej drogi zewnątrzwątrobowe („różańcowaty” obraz dróg żółciowych w cholangio-MR i ECPW w wyniku naprzemiennych zwężeń i poszerzeń). Dla rozpoznania PBC charakterystyczna jest obecność AMA w surowicy w mianie > 1 : 80. Obie choroby mogą prowadzić do marskości wątroby. W przebiegu PSC częste są powikłania ostrym bakteryjnym zapaleniem dróg żółciowych. W leczeniu PBC stosuje się długotrwale UDCA (13–15 mg/kg m.c.), a w PSC – ponadto – poszerzenie dróg żółciowych metodami endoskopowymi i antybiotyki w okresie zakażeń bakteryjnych. W okresie niewydolności wątroby konieczna jest transplantacja narządu. Cho-

lestaza może wystąpić w ciąży – zwykle pojawia się w III trymestrze (cholestaza ciężarnych) i ustępuje po porodzie – oraz w posocznicy i w przebiegu żywienia pozajelitowego (w innych chorobach wątroby istnieje zawsze możliwość występowania epizodów cholestazy).

**Pytania sprawdzające:**

- Co oznacza określenie „cholestaza” i jakie są kliniczne objawy cholestazy?
- Jakie badania laboratoryjne pozwalają na rozpoznanie PBC?
- Na podstawie jakich badań rozpoznaje się PSC?
- Jakie są zasady leczenia PBC?
- Jakie są inne, poza PBC i PSC, cholestatyczne choroby wątroby?

## 5.8. Cholestatic liver injury

### Questions to the patient:

- What kind of symptoms do you have – particularly do you have itching?
- Do you have such problems as dry mucous membranes, changes on the skin, asthma or other (for example arthritis)?
- Do you also have another bowel disease, particularly ulcerative colitis?
- (For women only) Have you used in the past or do you use now contraceptives?
- For how long have you known that lab liver tests are not normal? Particularly, did you have tests of serum ALP?

### Summary

Cholestasis is defined as failure of normal bile to reach the duodenum. A prominent feature of cholestasis is itching and increased activity of GGT and ALP as well as increased serum concentration of bile acids. PBC is characterized by chronic infiltration of intra-hepatic bile ducts and fibrosis, while in PSC extra-hepatic ducts are involved (pearl-string like changes of the bile ducts in ERCP and MRC as a result of alternating strictures and dilatations). Serum AMA  $> 1 : 80$  allows the diagnosis of PBC to be made. Both diseases can gradually develop into cirrhosis. In PSC acute bacterial cholangitis frequently occurs. In PBC long-term treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA) (13-15 mg/kg); in PSC, additionally balloon dilatation of bile ducts by endoscopic approach and antibiotics during bacterial infections. In the late stage of the disease – liver transplantation. Cholestasis can also occur during pregnancy – usually during the 3<sup>rd</sup> trimester (intrahepatic cholestasis of pregnancy) and regress after delivery. Cholestasis can also occur during septicaemia and parenteral nutrition as well as in the course of various well defined hepatobiliary diseases as “cholestatic onset”.

## 5.9. Marskość wątroby

### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- Czy w przeszłości były rozpoznawane choroby wątroby – jeżeli tak, to jakie?
- Jakie występują objawy, w szczególności czy występują: osłabienie, powiększenie obwodu brzucha, obrzęki, brak łaknienia, senność, zmiany na skórze, gorączka, krwawienia z nosa?
- Czy u najbliższych krewnych rozpoznawano jakieś choroby wątroby?
- Jakie ilości alkoholu (lub innych używek) były spożywane w ostatnich latach?
- Czy były wykonywane zabiegi chirurgiczne, przetaczana krew – kiedy?

**Etiopatogeneza.** Każda przewlekła i postępująca choroba wątroby może doprowadzić do marskości – najczęściej są to uszkodzenia alkoholowe i zapalenia wirusowe. Istotą choroby jest przebudowa zrębu i układu naczyniowego wątroby z fragmentacją miąższu na liczne guzki. W marskości drobnoguzkowej guzki mają średnicę do 3 mm, w wielkoguzkowej powyżej 3 mm. Często występuje postać mieszana.

**Obraz kliniczny.** Choroba przebiega skąpoobjawowo (uczucie zmęczenia, gorszy apetyt), a wyraźniejsze objawy wiążą się zwykle z powikłaniami: nadciśnieniem wrotnym, wodobrzuszem, encefalopatią lub/i zespołem wątrobowo-nerkowym. Mogą się pojawić: żółtaczką, rumień dłoniowy, naczyniaki pajęczkowate na skórze tułowia i ramion, przykurcze Dupuytre-na, palce pałczkowate, utrata owłosienia, zanik jąder, ginekomastia, brak miesiączkowania i zanik libido. Wątroba może być powiększona, podobnie śledziona (nadciśnienie wrotne). Czasami widoczne są poszerzone żyły pępkowe.

Surowicza aktywność enzymów wątrobowych może być wzmożona lub prawidłowa, częsta jest hipoalbuminemia. Badanie USG uwidocznia nieregularny kształt i strukturę wątroby oraz poszerzenie pnia żyły wrotnej i śledzionowej (nadciśnienie

wrotne). Endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego może wykazać żylaki przełyku i gastropatię wrotną. Należy dążyć do zidentyfikowania czynnika etiologicznego choroby, która doprowadziła do marskości.

### **Wodobrzusze (*ascites*)**

**Etiopatogeneza.** Najważniejszą rolę odgrywa nadciśnienie wrotne, zwiększona nerkowa retencja sodu i wody, zmniejszenie ciśnienia onkotycznego osocza (hipoalbuminemia) i zmniejszony drenaż chłonki.

**Obraz kliniczny.** Częstymi objawami są: duszność, refluksowe zapalenie przełyku, wymioty, przepuklina brzuszna, przesiek do opłucnej i worka mosznowego. Powiększenie obwodu brzucha postępuje zwykle powoli, objawy nasilają się proporcjonalnie do ilości płynu. W badaniu fizykalnym można stwierdzić płyn w jamie brzusznej przy ilości > 1,5 l, a w badaniu USG < 200 ml.

**Leczenie.** Zasadą jest leczenie spoczynkowe i restrykcja sodu w diecie do 1,0 g/dobę, a płynu do 1,5 l/dobę. Wobec braku poprawy (redukcja masy ciała < 1,5 kg po 3 dniach) stosuje się spironolakton od dawki 1 × 100 mg/dobę nawet do 400 mg/dobę w dwóch dawkach podzielonych, ewentualnie dodatkowo furosemid 40–120 mg/dobę. W trakcie leczenia konieczne jest monitorowanie stanu chorego, stężenia sodu, potasu i kreatyniny w surowicy (możliwość wyindukowania HRS, encefalopatii i dyselektrolitemii!). U chorych z hiponatremią ( $\text{Na}^+ < 125$  mmol/l) zaleca się restrykcję płynów do 700–900 ml/dobę (nie należy stosować diuretyków!). Totalna paracenteza jest wskazana przy wodobrzuszu dużym (> 5 l) lub opornym na leczenie, ale tylko łącznie z dożylnym przetoczeniem 8 g albumin na litr usuniętego płynu (~100 ml 20-procentowej albuminy na 3 l płynu).

### **Spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej**

Do zakażenia płynu puchlinowego, głównie bakteriami Gram-ujemnymi (*Escherichia coli*), dochodzi drogą układu wrotnego i poprzez węzły chłonne krezkowe. Wszelkie ogniska

zapalne oraz zabiegi medyczne (szczególnie zapalenie płuc i cewnikowanie pęcherza moczowego) zagrażają rozwojem spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej (SBZO). Pogorszenie stabilnego dotąd stanu klinicznego może być jedynym objawem, natomiast gorączka, objawy otrzewnowe i leukocytoza często nie występują. Dlatego rozpoznanie winno się ustalać tylko na podstawie badania płynu puchlinowego: liczba granulocytów obojętnochłonnych  $\geq 250/\text{mm}^3$  i dodatni posiew bakteryjny (pobierać co najmniej po 10 ml płynu puchlinowego na pożywki płynne, przy łóżku chorego) lub liczba granulocytów  $\geq 500/\text{mm}^3$ . Paracentezę diagnostyczną należy wykonać u każdego chorego z wodobrzuszem w pierwszej dobie hospitalizacji. Nawrotowość SBZO jest duża, a śmiertelność ocenia się na ok. 70% w ciągu 2 lat. Rozważenie wskazań do transplantacji wątroby jest zasadne już po pierwszym epizodzie.

**Leczenie.** Stosuje się cefotaksym dożylnie 2 razy 2,0 g przez minimum 5 dni (lub inne cefalosporyny III generacji), ewentualnie amoksycylinę z kwasem klawulanowym. Konieczne jest zapobieganie nawrotom – długotrwale norfloksacyna 400 mg/dobę lub ciprofloksacyna 500 mg/dobę – doustnie.

### **Encefalopatia wątrobowa, czyli wrotna**

Encefalopatia wątrobowa (EW) jest zespołem zaburzeń neuro psychiatrycznych spowodowanym działaniem na mózg toksycznych metabolitów, które nie uległy detoksykacji w wątrobie na skutek znacznego upośledzenia jej funkcji i na skutek przecieku wrotno-układowego. Duże znaczenie ma amoniak wytwarzany ze związków azotowych przez florę bakteryjną jelit oraz zaburzenia syntezy i katabolizmu neuroprzekaźników. Nie ma jednak korelacji pomiędzy stężeniem amoniaku w surowicy a nasileniem EW.

**Obraz kliniczny.** Objawami są: dezorientowanie, splątanie, spowolnienie mowy, w przypadkach ciężkich – drgawki i śpiączka; ponadto występują: drżenia grubofaliste palców, cuchnięcie wątrobowe z ust (*foetor hepaticus*) spowodowane ciałami ketonowymi w wydychanym powietrzu i konstrukcyjna apraksja (np. trudność w narysowaniu gwiazdy pięcioramien-

nej). Czynnikiem szczególnie usposabiającymi do wystąpienia EW są krwawienia z przewodu pokarmowego, ostre zakażenia bakteryjne, nadmiar białek w diecie i intensywna terapia moczopędna. Dla rozpoznania dyskretnych postaci EW wskazane jest wykonanie elektroencefalografii (EEG).

**Leczenie.** Podstawą jest leczenie choroby podstawowej oraz eliminowanie z jelita substancji azotowych i toksyn (wysokie wlewy czyszczące z laktulozy – 300 ml + 700 ml wody 2 razy dziennie), ograniczenie białka w diecie do ok. 30 g/dobę przy ogólnej kaloryczności 1800–2500 kcal, laktuloza doustnie w dwóch lub trzech dawkach, by uzyskać 2–3 luźne stolce (nie więcej), asparaginian ornityny dla detoksykacji amoniaku (3 razy 3,0–6,0 g/dobę doustnie lub we wlewach dożylnych 5,0 g 2–4 razy na dobę), aminokwasy o rozgałęzionym łańcuchu (dawka dobową 0,3 g/kg m.c. we wlewach dożylnych), paromomycyna w początkowej dawce dobowej 3–4 g, zmniejszanej po 3 dniach do 1,0–2,0 g (antybiotyk ten wykazuje mniejszą nefro- i ototoksyczność niż neomycyna). Porównywalną skuteczność do paromomycyny wykazuje metronidazol w początkowej dawce 3 razy 400 mg/dobę, redukowanej po 2–3 dniach do 2 razy 400 mg/dobę.

### Zespół wątrobowo-nerkowy

Zespół wątrobowo-nerkowy (*hepatorenal syndrome* – HRS) to ostra przednerkowa (czynnościowa) niewydolność nerek u chorych z przewlekłymi chorobami wątroby, zaawansowaną niewydolnością wątroby lub nadciśnieniem wrotnym.

**Etjopatogeneza.** Bezpośrednią przyczyną HRS jest znaczny skurcz arterioli kory nerek (ilość kłębuszków korowych jest około pięciokrotnie większa niż ilość kłębuszków przyrdzeniowych). Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej, aktywacja układu renina–angiotensyna i skurcz arterioli doprowadzających w korze nerek to główne czynniki patogenetyczne. Inhibitory syntezy prostaglandyn (NLPZ), forsowanie nadmiernej diurezy, paracenteza > 5 l bez uzupełnienia objętości osocza, infekcje (w tym SBZO), leki nefrotoksyczne, dyselektrolitemie i krwotoki mogą indukować wystąpienie HRS.

**Obraz kliniczny.** Narastają objawy niewydolności nerek z postępującą oligurią. W typie I HRS występuje żółtaczka, encefalopatia, koagulopatia i szybko nasilająca się niewydolność nerek. Średni okres przeżycia wynosi ok. 2 tygodni. W typie II HRS niewydolność wątroby jest mniej zaawansowana, a niewydolność nerek narasta wolno. Rokowanie jest lepsze niż w typie I.

**Leczenie.** Skuteczność leczenia zależy od możliwości poprawienia funkcji wątroby – najlepsze wyniki uzyskuje się po przeszczepieniu wątroby. Stosuje się leki poprawiające przepływ nerkowy (dopamina 100 mg *i.v.* na 12 godz., terlipresyna 0,5–2,0 mg co 4 godz. plus albumiana 20–40 g/dobę, prostaglandyny: misoprostol doustnie 4 razy 0,4 mg/dobę), jednak z małą skutecznością. Należy zawsze dążyć do wyeliminowania czynników powodujących wystąpienie HRS.

### Zespół wątrobowo-płucny

Powstaje w przebiegu marskości wątroby na skutek poszerzenia naczyń płucnych w wyniku upośledzenia ich kurczliwości oraz na skutek uczynnienia anastomoz tętniczo-żylnych. Na wystąpienie zespołu wątrobowo-płucnego wskazuje obniżenie ciśnienia parcjalnego tlenu w krwi tętniczej ( $\text{PaO}_2$ ) poniżej 60 mm Hg. Objawami klinicznymi są *platypnea* (duszność w pozycji pionowej i jej ustąpienie w pozycji leżącej) i ortodeksja (zmniejszenie prężności tlenu w krwi tętniczej w pozycji pionowej). Skutecznym sposobem leczenia może być przeszczepienie wątroby.

### Nadciśnienie wrotne

Ciśnienie w żyłę wrotnej  $> 12$  mm Hg (1,6 kPa) oznacza nadciśnienie. Wyróżnia się nadciśnienie wrotne (NW) przedwątrobowe (zakrzepica żyły śledzionowej i/lub żyły wrotnej), NW wątrobowe (marskość i przewlekłe zapalenia wątroby), NW pozawątrobowe (zakrzepica żył wątrobowych). Wynikiem NW jest powstanie krążenia obocznego pomiędzy układem żyły wrotnej a układem żyły głównej górnej i dolnej.



## Żylaki przełyku

Żylaki przełyku są objawem krążenia obocznego. Żylaki duże, czerwone uwypuklenia błony śluzowej pokrywającej żylak (*cherry red spots*) sugerują zwiększone ryzyko krwawienia. Krwawienia z żylaków manifestują się krwawymi wymiotami. Śmiertelność wczesna jest duża – 30–50% do 6. tygodnia, przy nawrotach – do 70%. Badanie endoskopowe pozwala wykazać źródło krwawienia (żylaki, wrzód trawienny, inne) i podjąć odpowiednie leczenie endoskopowe (np. podwiązanie żylaków lub sklerotyzacja). W pierwszej kolejności należy jednak ustabilizować krążenie i wyprowadzić chorego ze wstrząsu hipowolemicznego. Wczesnym objawem hipowolemii jest zmniejszenie ciśnienia tętniczego w pozycji stojącej. Przy braku dostępu do endoskopii stosuje się tamponadę zgłębnikiem Sengstakena-Blakemore'a, wazopresynę we wlewie dożylnym w dawce 0,2–04 j./min (łącznie z nitrogliceryną w początkowej dawce 40 mg/min) lub terlipresynę (w dawce 1–2 mg co 4–6 godz.), somatostatynę i oktreotydy. Konieczna jest wczesna profilaktyka antybiotykami – norfloksacyna 400 mg 2 razy na dobę lub ciprofloksacyna 500 mg 2 razy na dobę doustnie lub przez zgłębnik. W profilaktyce krwawień wtórnych stosuje się beta-adrenolityki (karwedilol lub propranolol) w dawkach zmniejszających akcję serca o ok. 25% (ale nie poniżej 55/min) przy ciśnieniu krwi nie niższym niż 90 mm Hg, jak również endoskopową sklerotyzację lub podwiązanie żylaków.

## Streszczenie

Istotą marskości wątroby jest przebudowa zrębu i układu naczyniowego z fragmentacją mięszu na liczne guzki. Powikłaniami są: nadciśnienie wrotne, wodobrzusze, encefalopatia i zespół wątrobowo-nerkowy.

**Nadciśnienie wrotne.** W wyniku nadciśnienia w żyłę wrotnej ( $> 12$  mm Hg) rozwija się krążenie oboczne i powstają żylaki przełyku. Krwotok z żylaków przełyku może być śmiertelny. Należy ustabilizować stan krążenia i dążyć do zatamowania krwawienia endoskopowo (lub tamponadą). W profilaktyce krwawień wtórnych stosuje się nieselektywne beta-adrenolityki.

**Zespół wątrobowo-nerkowy (HRS)** jest to czynnościowa (skurcz arterioli nerkowych) niewydolność nerek u chorych z zaawansowanymi przewlekłymi chorobami wątroby. Może przebiegać szybko, doprowadzając do zejścia śmiertelnego w ciągu kilku tygodni, lub wolno – wtedy rokowanie jest lepsze. Skutecznym sposobem leczenia jest przeszczepienie narządu.

**Zespół wątrobowo-płucny** jest powikłaniem marskości wątroby. Klinikczymi objawami są *platypnea* i ortodeoksja. Podobnie jak w przypadku HRS, w leczeniu stosuje się przeszczepienie wątroby.

**Encefalopatia wrotna** jest zespołem zaburzeń neuropsychicznych spowodowanym toksycznymi metabolitami, które nie uległy detoksykacji w wątrobie na skutek jej niewydolności i przecieku wrotno-systemowego. Najwyższy stopień encefalopatii to śpiączka wątrobowa. Należy dążyć do eliminowania substancji azotowych z jelit (dieta ubogobiałkowa, laktuloza, antybiotyki) i poprawienia funkcji wątroby.

**Wodobrzusze.** Leczenie wodobrzusza polega na ograniczeniu sodu w diecie do 1 g/dobę i płynów do 1,5 l. Stosuje się środki moczopędne – spironolakton, ewentualnie dodatkowo furosemid. Powikłaniem może być spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej (SBP) (liczba granulocytów obojętnochłonnych w płynie puchlinowym  $> 250/\text{mm}^3$ ). W leczeniu SBP podaje się cefotaksym dożylnie, w zapobieganiu – ciprofloksacynę lub norfloksacynę.

### Pytania sprawdzające:

- Jaka jest definicja marskości wątroby?
- Jakie są objawy nadciśnienia wrotnego i jakie jest postępowanie w krwawieniach z żyłaków przełyku?
- Jakie są podstawy rozpoznania spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej?
- Jaka jest etiopatogeneza zespołu wątrobowo-nerkowego?
- Jakie są objawy encefalopatii wrotnej?

## 5.9. Cirrhosis

### Questions to the patient:

- In the past have you had diagnosed liver diseases? If yes, what kind?
- What kind of symptoms do you have – in particular weakness, abdominal distension, oedema, no appetite, somnolence, skin stigmata, fever, epistaxis?
- Do your nearest relatives have any liver diseases?
- How much alcohol (or other toxic substances) have you used in the last few years?
- Have you had any surgery and blood transfusion – when?

### Summary

Cirrhosis is characterized by transformation of the lobular and vascular architecture into nodular parenchyma. Complications are: portal hypertension, ascites, hepatic encephalopathy and hepatorenal syndrome (HRS).

**Portal hypertension.** As a result of portal hypertension (> 12 mm Hg) collateral circulation is developed and oesophageal varices occur. Haemorrhage from oesophageal varices can be lethal. Haemodynamics must be stabilized and bleeding should be stopped using an endoscopic method or tamponade. In secondary bleeding non-selective beta-adrenergic receptor blockers are used.

**Hepatorenal syndrome.** It is functional (vasocontraction of renal arterioles) renal failure that occurs in patients with severe chronic liver diseases. It can progress very fast and can be fatal during a few weeks, or can progress slowly – then the prognosis is better. Liver transplantation is successful therapy for HRS.

**Hepatopulmonary syndrome.** It is also a complication of cirrhosis. Clinical symptoms are: platypnoea and orthodeoxia. Similarly to HRS, the efficient way of treatment is liver transplantation.

**Hepatic encephalopathy.** It is a neuropsychiatric syndrome caused by toxic metabolites, which are inadequately detoxified in the seriously diseased liver and reach the brain because of

portosystemic blood circulation. The highest degree of encephalopathy is hepatic coma. Nitrogenous substances should be removed from intestines (low-protein diet, lactulose, antibiotics) and liver function should be improved.

**Ascites.** Treatment of ascites: limitation of sodium in diet to 1 g/day, liquids to 1.5 l. Diuretics: spironolactone, also furosemide. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) can occur (number of neutrophils in ascetic fluid  $> 250/\text{mm}^3$  is diagnostic). In treatment of SBP – cefotaxime intravenously. In prophylaxis – ciprofloxacin or norfloxacin.

## 5.10. Choroby naczyniowe wątroby

### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- Czy chory leczy się z powodów hematologicznych – jeśli tak, to jakie zażywa leki?
- Czy w badaniach morfologii krwi stwierdzano nadpłytkowość?
- Czy wystąpienie żółtaczki ma związek czasowy z przeprowadzoną u chorego transplantacją narządu?
- Czy wodobrzusze poprzedzone było ostrą chorobą jamy brzusznej przebiegającą z gorączką?

### Zakrzepica żył wątrobowych – zespół Budda-Chiariego

**Etiopatogeneza.** Główną rolę w etiopatogenezie odgrywiają stany wzmożonego krzepnięcia krwi, najczęściej w przebiegu zespołów mieloproliferacyjnych, rzadziej w trakcie zażywania środków antykoncepcyjnych, w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego, nocnej napadowej hemoglobinurii i wrodzonych zaburzeń krzepnięcia. Badania anatomopatologiczne wykazują najczęściej koncentryczne pogrubienie ścian żył wątrobowych spowodowane zwłóknieniem błony wewnętrznej.

**Obraz kliniczny.** Zakrzepica jednej z żył wątrobowych nie daje objawów klinicznych. Przy zakrzepicy dwóch lub trzech żył wątrobowych dochodzi do wzrostu ciśnienia w zatokach wątrobowych i zmniejszonego przepływu przez nie krwi. Występują objawy bólowe, wątroba ulega powiększeniu, pojawia się wodobrzusze. W postaciach przebiegających ostro pojawia się żółtaczka i czynnościowa niewydolność nerek. Częściej przebieg jest przewlekły. W ciągu kilku tygodni dochodzi do włóknienia wątrobowego, głównie w centralnej części zrazika wątrobowego, a gdy zakrzepicy żył wątrobowych towarzyszy zakrzepica w układzie wrotnym – również do włóknienia wrotnego. Powstanie krążenia obocznego powoduje zmniejszenie (odbarczenie) wzmożonego ciśnienia w zatokach wątrobowych.

**Leczenie.** W początkowej fazie stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe heparyną, w fazie przewlekłej – dikumarolem (lub pochodnymi). Przy braku poprawy można rozważyć zabiegi

udrażniające odpływ żylny (angioplastyka) i leczenie trombolityczne oraz zespolenia układu wrotnego z krążeniem systemowym (w tym TIPS – *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) i przeszczepienie wątroby.

### **Choroba wenookluzyjna**

**Etiopatogeneza.** W wyniku toksycznego uszkodzenia komórek endotelialnych zatok wątrobowych dochodzi do zaburzenia krążenia w centralnej strefie zrazika, włóknienia i utrudnienia przepływu krwi przez wątrobę, dlatego właściwsze określenie choroby wenookluzyjnej (*veno-occlusive disease* – VOD) to zespół obstrukcji zatok (*sinusoidal obstruction syndrome* – SOS). Na wystąpienie VOD (SOS) narażeni są głównie chorzy leczeni azatiopryną po przeszczepach wątroby i nerek (poza tym leczeni daktynomycyną, dakarbazyną, cytarabiną, mitomycyną, tioguaniną, uretanem i alkaloidami pyrolizydynowymi), jak również chorzy poddani chemioterapii (cyklofosfamid) łącznie z radioterapią przed przeszczepieniem szpiku.

**Obraz kliniczny.** U chorych poddanych terapii cytoredukcyjnej, po ok. 10–20 dniach dochodzi do znacznego powiększenia wątroby, retencji płynów i żółtaczki. Żółtaczka po transplantacjach narządów lub tkanek może rozwinąć się w przebiegu posocznicy, jako żółtaczka cholestatyczna i w przebiegu ostrego zespołu odrzucania czy hemolizy – dlatego ważne jest różnicowanie pomiędzy VOD (SOS) a tymi chorobami. Znacznego stopnia wzrost aktywności AspAT ( $> 750$  U/l) u chorych z VOD (SOS) jest wskaźnikiem złego rokowania.

### **Zakrzepica pozawątrobowego segmentu żyły wrotnej**

**Etiopatogeneza.** U osób dorosłych najczęstszymi przyczynami są zakażenia bakteryjne w obrębie jamy brzusznej, stany nadkrzepliwości krwi i urazy; często jednak nie udaje się ustalić przyczyny choroby. W wyniku powstałego zakrzepu żyła wrotna ulega jamistemu przekształceniu.

**Obraz kliniczny.** Może wystąpić szeroki zakres objawów – od bardzo niecharakterystycznych (lub nawet braku objawów)

po bardzo nasilone, takie jak nagłe wodobrzusze i krwotoki z żyłaków przełyku. Chorobie mogą towarzyszyć zmiany wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych jako wynik tworzącego się krążenia obocznego wokół dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ucisk i niedokrwienie). W diagnostyce najważniejsze miejsce zajmuje ultrasonografia dopplerowska.

**Leczenie.** W leczeniu krwotoków z żyłaków przełyku postępowanie jest podobne jak w przypadkach o innej etiologii. Leczenie przeciwzakrzepowe jest wskazane głównie po operacjach zespalających krążenie wrotne z krążeniem systemowym i u chorych z nadkrzepliwością krwi. W ostrej fazie objawowej zakrzepicy można rozważyć chirurgiczne usunięcie zakrzepu, a przy równoczesnej zakrzepicy żyły krezkowej konieczna jest resekcja zmienionego martwiczo jelita. Objawowa cholangiopatia wymaga leczenia endoskopowego, a przy braku uzyskania drożności dróg żółciowych konieczne jest wykonanie zespolenia wrotno-systemowego, co zwykle definitywnie odbarcza drogi żółciowe (czasami konieczna jest hepaticojejunostomia).

## Streszczenie

Zespół Budda-Chiariego jest wynikiem częściowej lub całkowitej obturacji żył wątrobowych spowodowanej zakrzepicą. Najczęstszymi przyczynami są stany nadkrzepliwości w przebiegu chorób mieloproliferacyjnych. Przy obturacji dwóch lub trzech żył wątrobowych dochodzi do wzrostu ciśnienia w zatokach wątroby i zmniejszenia przepływu krwi. Objawami choroby (jeśli występują) są bóle brzucha, wodobrzusze i żółtaczką. Poza leczeniem choroby podstawowej ważne jest leczenie przeciwzakrzepowe i objawowe. Choroba wenookluzyjna jest wynikiem toksycznego uszkodzenia komórek endotelialnych zatok wątroby, co prowadzi do włóknienia i utrudnionego przepływu krwi. Choroba najczęściej jest powodowana chemioterapeutykami, takimi jak azatiopryna, dakarbazyna i szereg innych. Częstymi objawami są powiększenie wątroby, żółtaczką i nerkowa retencja sodu.

**Pytania sprawdzające:**

- Jaki jest patomechanizm powstania zespołu Budda-Chiariego?
- Jakie są objawy kliniczne zespołu Budda-Chiariego?
- Dlaczego właściwsza jest nazwa zespół obstrukcji zatok niż choroba wenookluzyjna?
- Jakie są przyczyny zakrzepicy żyły wrotnej?



## 5.10. Liver vascular diseases

### Questions to the patient:

- Have you had any haematological diseases?
- If yes, what kind of medication did you use?
- In the blood cell count, did you have thrombocytosis?
- Is your icterus connected in time with organ transplantation?
- Was the ascites preceded by acute febrile illness of the abdominal cavity?

### Summary

Budd-Chiari syndrome is defined as partial or complete obstruction of the hepatic veins due to thrombosis. Several thrombogenic conditions play a causal role, however myeloproliferative disorders are the most frequent. The obstruction of two or three hepatic veins results in increased sinusoidal pressure and reduced sinusoidal blood flow. Patients with symptomatic form of disease present with abdominal pain, ascites and jaundice. Medical therapy includes control of causal factors, anticoagulation and treatment of complications.

Veno-occlusive disease (VOD) is characterized by toxic injury of sinusoidal endothelial cells that leads to circulatory compromise of centrilobular hepatocytes and fibrosis and obstruction of liver blood flow. Several chemotherapeutic agents are associated with VOD (azathioprin, dacarbazine and many others). Increase in liver size, renal sodium retention and jaundice are the most frequent symptoms.

## 5.11. Nowotwory wątroby

### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- Czy zmiana w wątrobie została wykryta przypadkowo (np. w badaniu USG), czy też badanie wykonano z powodu dolegliwości?
- Czy występują takie dolegliwości, jak: bóle nadbrzusza, brak łaknienia, stany podgorączkowe, chudnięcie?
- Czy przed wykryciem zmiany w wątrobie rozpoznawano przewlekłą chorobę wątroby, a w szczególności marskość?
- W jakich ilościach i przez jaki okres spożywany był alkohol, a u kobiet – czy stosowane były środki antykoncepcyjne?
- Czy w ostatnim czasie nie pojawiły się świąd skóry i żółtaczka?

### Nowotwory niezłośliwe

#### *Naczyniaki*

Najczęściej wykrywane są przypadkowo w badaniu USG jako zmiana ogniskowa hiperechogeniczna. W CT jamy brzusznej po podaniu kontrastu dożylnie następuje brzeżne wzmocnienie sygnału, stopniowo obejmujące większą część guza. Duże naczyniaki usuwa się chirurgicznie w przypadku krwawień.

#### *Gruczolaki*

Częściej występują u kobiet zażywających środki antykoncepcyjne. W USG guz jest hiperechogeniczny, a w CT po dożylnym podaniu kontrastu sygnał ulega wzmocnieniu w fazie tętniczej. Różnicowanie z HCC może być trudne, dlatego przy guzie o średnicy  $> 5$  cm wykrytym po raz pierwszy (lub z cechami krwawienia) zaleca się leczenie operacyjne, podobnie przed planowaną ciążą. Mniejsze guzy (po odstawieniu środków antykoncepcyjnych mogą się zmniejszać) należy nadal obserwować, zachowując dużą czujność onkologiczną (AFP, USG co 3–6 miesięcy).

### **Ogniskowy przerost guzkowy**

W ogniskowym przeroście guzkowym (*focal nodular hyperplasia* – FNH) guz (rzadko mnogi) powstaje jako odpowiedź miąższu wątroby na ogniskowe nadmierne unaczynienie tętnicze (większy niż normalnie kaliber tętniczki). W badaniu USG guz jest hiperechogeniczny, w CT po dożylnym podaniu kontrastu ulega wzmocnieniu z wyjątkiem tzw. blizny centralnej (ta dopiero po ~5 min). Dużą wartość diagnostyczną ma MRI. Należy odstawić środki antykoncepcyjne, zmiana nie wymaga leczenia (nie podlega transformacji złośliwej).

### **Torbiele wątroby**

Wyróżnia się torbiele wrodzone i nabyte. Zwykle są wykrywane przypadkowo podczas badania USG jamy brzusznej. Najczęściej przebieg jest bezobjawowy – objawy występują wtedy, gdy torbiel uciśnie na przewód żółciowy lub naczynia albo też gdy nastąpi krwotok do jamy otrzewnowej – w tych przypadkach potrzebne jest leczenie zabiegowe. Torbiele z obecnością przegród mogą być nowotworami złośliwymi.

**Wielotorbielowatość wątroby** jest chorobą dziedziczną (odpowiedzialne geny zlokalizowane są w chromosomie 16 lub 4). Liczba i rozmiar torbieli zwiększają się z biegiem życia i często występują również w nerkach i trzustce. U większości chorych przebieg jest bezobjawowy. Pęknięcie dużej torbieli może dać objawy „ostrego brzucha” – wtedy wymagana jest interwencja chirurgiczna.

### **Bąblowiec wątroby**

W wyniku zakażenia *Echinococcus cysticus* (ostatecznym żywicielem jest pies i gatunki pochodne) w dwunastnicy uwalniają się larwy, które przedostają się do krążenia wrotnego, część do płuc, a stamtąd drogą tętniczą do innych narządów (między innymi do mózgu).

**Obraz kliniczny.** Objawy są niecharakterystyczne – pęknięcie torbieli bąblowcowej (uloowanej w wątrobie) do jamy

otrzewnowej może dać objawy zapalenia otrzewnej. W rozpoznaniu istotne znaczenie ma wykazanie torbieli w wątrobie (często z obecnością torbieli wtórnych) i eozynofilii.

W leczeniu stosuje się albendazol doustnie i wyjaławianie torbieli (np. przez wstrzyknięcie do niej 10–30-procentowego roztworu NaCl lub 30-procentowego alkoholu z następczą resekcją chirurgiczną).

## Nowotwory złośliwe

### *Rak wątrobowokomórkowy*

**Etiopatogeneza.** Czynnikiem ryzyka rozwoju raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) są wszystkie przewlekłe choroby wątroby przebiegające z regeneracją komórek wątrobowych – szczególnie przewlekłe zakażenia HBV i HCV; HCC rozwija się głównie w wątrobie marskiej i to bez względu na jej etiologię.

**Obraz kliniczny.** Przez długi czas choroba nie daje dolegliwości. Dopiero wystąpienie bólu w nadbrzuszu, utrata masy ciała, gorączka czy pojawienie się wodobrzusza kieruje rozpoznaniem w kierunku HCC. Zasadnicze znaczenie w diagnostyce mają wyniki badań obrazowych: ultrasonografii dopplerowskiej – guz bogato unaczyniony, CT – po podaniu kontrastu dożylnie wyraźne wzmocnienie sygnału w fazie tętnicznej i niejednorodna struktura w fazie żylniej, ewentualnie MRI. Stężenie AFP w surowicy  $> 20 \mu\text{g/ml}$  może wskazywać na HCC, większe znaczenie ma jednak narastanie stężenia w czasie obserwacji lub stężenie  $> 100 \mu\text{g/ml}$ . Każda zmiana ogniskowa w wątrobie winna być różnicowana z HCC. W przypadkach charakterystycznego obrazu USG i CT celowana biopsja wątroby nie jest potrzebna (możliwość krwawień i rozsiewu). Badania skринingowe chorych z grupy zwiększonego ryzyka obejmują wykonanie USG i AFP co 6 miesięcy.

**Leczenie.** Stosuje się resekcję chirurgiczną guza, zabiegi ablacyjne oraz (przy spełnieniu odpowiednich kryteriów) przeszczepienie wątroby. Chemioterapia ogólna i miejscowa (do tętnicy wątrobowej) mają ograniczone znaczenie. W profilaktyce

HCC najważniejsze jest zapobieganie i leczenie zakażeń wirusami hepatotropowymi i innych przewlekłych zapaleń wątroby bez względu na ich etiologię.

### **Rak wywodzący się z wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych**

**Etiopatogeneza.** Rak wywodzący się z wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (*cholangiocellular carcinoma* – CC) występuje rzadko i nie ma związku z marskością wątroby i zakażeniami wirusami hepatotropowymi, natomiast kojarzy się z zakażeniami pasożytniczymi dróg żółciowych (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis felineus*), PSC i wrodzonymi anomaliami dróg żółciowych.

**Obraz kliniczny** jest niecharakterystyczny (często cholestaza), stężenie AFP jest prawidłowe. Guz wykrywa się metodami obrazującymi wątrobę. Leczenie chirurgiczne zwykle jest spóźnione, a chemioterapia nieskuteczna.

### **Streszczenie**

Wśród nowotworów niezłośliwych najczęstszy jest naczyniak. Duże naczyniaki mogą wikać się krwawieniem – i tylko wtedy potrzebna jest interwencja chirurgiczna.

Gruczolaki i FNH mogą mieć związek etiopatogenetyczny z estrogenami (środki antykoncepcyjne). Gruczolaki winny być resekowane, a FNH – nie. Rozpoznanie jest zwykle przypadkowe w USG. W diagnostyce różnicowej ważne znaczenie ma CT i MRI.

Rak wątrobowokomórkowy rozwija się głównie w wątrobie marskiej. Do rozpoznania konieczne są USG, CT (ewentualnie MRI). U ok. 70% chorych stężenie AFP w surowicy jest podwyższone. Chemioterapia jest mało skuteczna, szanse skutecznego leczenia stwarzają zabiegi resekcyjne i przeszczepienie wątroby (po spełnieniu odpowiednich kryteriów). Rak wywodzący się z wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych często kojarzy się z zakażeniem dróg żółciowych. Stężenie AFP jest prawidłowe, rokowanie zwykle złe.

**Pytania sprawdzające:**

- Co przemawia w badaniach obrazowych za naczyniakiem wątroby?
- Co przemawia w badaniach obrazowych za HCC?
- Jakie znaczenie dla diagnostyki HCC ma oznaczanie stężenia AFP w surowicy?
- Jakie powinno być postępowanie lecznicze w naczyniakach, gruczolakach i FNH?
- Czy celowana biopsja wątroby (cienkoigłowa) jest konieczna dla rozpoznania HCC?

## 5.11. Liver tumours

### Questions to the patient:

- Was the change in the liver discovered by chance (for example by echography) or because of discomfort you felt?
- Do you have such problems as epigastric pain, no appetite, subfebrile, losing weight?
- Before discovering the focal lesion did you have diagnosed chronic disease of the liver, peculiarly cirrhosis?
- How much and for how long did you drink alcohol? For women: did you use contraceptives?
- Have you had itching and jaundice lately?

The most frequent hepatic tumour is haemangioma. Large hepatic haemangioma can be complicated by haemorrhage – in such cases surgery is necessary. Adenoma and focal nodular hyperplasia (FNH) may have an aetiopathogenetic association with exposure to sex hormones (for example oral contraceptives). Adenomas should be resected, FNH not. Diagnosis is frequently made incidentally during ultrasonography (US) due to other reasons. In differential diagnosis very important are CT and magnetic resonance imaging (MRI).

Hepatocellular carcinoma (HCC) is usually associated with underlying cirrhosis. For the diagnosis, ultrasonography, CT and sometimes MRI are necessary. In about 70% of patients the serum concentration of AFP is increased. Systemic chemotherapy is usually not effective; longer survival periods can be achieved by surgical resection and liver transplantation (after fulfilling qualification criteria). Cholangiocellular carcinoma (CC) is frequently associated with cholangitis. Serum AFP concentration is normal, prognosis – usually bad.

## 6. Choroby dróg żółciowych

### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- Czy ataki bólowe występują po błędach dietetycznych?
- Czy po ataku bólowym występuje gorączka, dreszcze i żółtaczka?
- Czy żółtaczka wystąpiła bez ataku bólowego i czy towarzyszył temu spadek masy ciała?
- Czy wśród najbliższych krewnych stwierdzano kamice żółciową?
- Czy podobne bóle występowały również przed cholecystektomią (jeśli chory przeżył taką operację)?

### 6.1 Kamica pęcherzyka żółciowego

**Etiopatogeneza.** Wątroba wytwarza ok. 600 ml żółci w ciągu doby, jej składnikami są: woda, elektrolity, kwasy żółciowe, cholesterol, fosfolipidy i inne związki organiczne w niewielkich ilościach. Bezpośrednią przyczyną wytrącania się cholesterolu z żółci w postaci złogów jest wytwarzanie żółci przesyconej cholesterolem lub też żółci zawierającej zbyt mało kwasów żółciowych, lecytyny i fosfolipidów (składniki te utrzymują cholesterol w żółci w stanie płynnym – micelarnym). Złogi cholesterolowe lub mieszane (> 70% cholesterolu) są najczęstsze. Złogi barwnikowe (czarne lub ciemnobrązowe, zwykle liczne, o nieregularnych kształtach) występują w zespołach hemolitycznych i w chorobach dróg żółciowych. Do czynników ryzyka kamicy żółciowej należą: starszy wiek, płeć żeńska, czynniki genetyczne, zażywanie estrogenów i progesteronu (środki antykoncepcyjne) oraz klofibratu, otyłość, cukrzyca, gwałtowna redukcja masy ciała, żywienie pozajelitowe i wagotomia pniowa.

**Obraz kliniczny.** U ok. 50% chorych przebieg jest bezobjawowy. Dość często objawy są niecharakterystyczne – zła tolerancja pokarmów tłustych, wzdęcia i zgaga. Objawem typowym jest natomiast kolka żółciowa spowodowana nagłym rozciągnięciem ściany pęcherzyka żółciowego, do czego dochodzi na sku-



tek zablokowania odpływu żółci z pęcherzyka żółciowego przez złóg zaklinowany w przewodzie pęcherzykowym. Występuje silny ból w prawym górnym kwadrancie jamy brzusznej promieniujący do nadbrzusza i do tyłu – pod łopatkę. Ból może trwać kilka godzin, często dołączają się nudności i wymioty. Jeśli złóg przemieści się z powrotem do pęcherzyka żółciowego, atak kolki żółciowej ustępuje. Jeśli natomiast zaklinowany złóg nadal blokuje odpływ żółci – rozwija się ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego. W różnicowaniu należy brać pod uwagę zawał mięśnia sercowego, pęknięcie tętniaka aorty, ostre zapalenie płuc i opłucnej. Dla ustalenia rozpoznania kamicy pęcherzykowej zasadnicze znaczenie ma badanie USG.

**Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego.** Jest najczęstszym powikłaniem kamicy pęcherzykowej; infekcja bakteryjna wikała kilkugodzinny okres zastoju żółci w pęcherzyku. Do dolegliwości bólowych dołącza się żółtaczka (obrzęk zapalny powodujący upośledzenie drożności przewodu żółciowego wspólnego) i gorączka. Ogólny stan chorego może być ciężki. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się leukocytozę i umiarkowany wzrost aktywności enzymów wątrobowych.

Innymi powikłaniami, rzadko występującymi, są: perforacja pęcherzyka żółciowego, niedrożność jelita spowodowana przedostaniem się dużego złoгу do jelita z pęcherzyka poprzez przetokę pęcherzykowo-jelitową i zespół Mirizziego (bezpośredni ucisk pęcherzyka na przewód wątrobowy wspólny w wyniku zaklinowania złoгу w przewodzie pęcherzykowym).

**Leczenie.** W kolce żółciowej (niepowikłanej) należy zastosować leki przeciwbólowe, przeciwwskazana jest morfina i leki przeciwwymiotne. Powtarzające się ataki kolki żółciowej są wskazaniem do cholecystektomii (laparoskopowej lub klasycznej). Inne sposoby leczenia (rozpuszczanie złoگów cholesterolowych kwasami żółciowymi, rozbijanie falami ultradźwiękowymi) są rzadko skuteczne, a mogą powodować powikłania. W ostrym zapaleniu pęcherzyka konieczna jest hospitalizacja, obowiązuje zakaz przyjmowania pokarmów, uzupełnianie płynów i elektrolitów parenteralnie, antybiotyki o szerokim spek-

trum działania (cefalosporyny III generacji, chinolony). W zakażeniach bakteriami wytwarzającymi gazy (np. *Clostridium*, *E. coli*), które powodują *cholecystitis emphysematosa* (obecność gazów w ścianie pęcherzyka żółciowego i w przewodach żółciowych) konieczna jest natychmiastowa cholecystektomia. W innych przypadkach ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego preferuje się wykonanie cholecystektomii w ciągu pierwszych 5 dni, są też zwolennicy odroczenia zabiegu na 6–8 tygodni.

## 6.2. Kamica przewodowa

Wyróżnia się kamicę przewodową pierwotną (postać stosunkowo rzadka), gdy złoże powstają w przewodach żółciowych, i wtórną, gdy złoże z pęcherzyka żółciowego przedostają się do przewodu żółciowego wspólnego.

**Obraz kliniczny** obejmuje: kolkę żółciową, żółtaczkę zaporową, zapalenie dróg żółciowych i zapalenie trzustki. W diagnostyce mają znaczenie: a) wzrost aktywności FZ i stężenia bilirubiny w surowicy, b) badanie USG, które może wykazać poszerzenie dróg żółciowych, kamicę pęcherzykową (ewentualnie przewodową), c) cholangiopankreatografia MR, d) ultrasonografia endoskopowa, e) scyntygrafia z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$  HIDA lub PIPIDA, f) ECPW jako metoda najbardziej skuteczna diagnostycznie, pozwalająca równocześnie na dokonanie sfinkterotomii i usunięcie złożeń.

### Ostre zapalenie dróg żółciowych

**Etiopatogeneza.** Najczęstszą przyczyną jest zakażenie bakteryjne (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* i inne) u chorych z żółtaczką zaporową spowodowaną kamicą przewodową. Rzadsze przyczyny to: łagodne zwężenia dróg żółciowych (np. po zabiegach na drogach żółciowych), torbiele dróg żółciowych, przetoki żółciowe, zwężenia zespoleń żółciowo-jelitowych.

**Obraz kliniczny.** Kolka żółciowa, gorączka z dreszczami i żółtaczką stanowią klasyczną triadę objawów (triada Charcota). Badania laboratoryjne wykazują leukocytozę, wzrost aktywności „enzymów wątrobowych” – głównie FZ. Na podstawie

posiewów krwi (ewentualnie żółci) można zidentyfikować rodzaj bakterii.

**Leczenie.** Zasadą jest udrożnienie odpływu żółci (najlepiej drogą endoskopową, ewentualnie chirurgicznie) i terapia antybiotykami penetrującymi do żółci (cefalosporyny III generacji, chinolony) podawanymi dożylnie. Terapia może być zmodyfikowana po uzyskaniu wyników badań bakteriologicznych. Zwłoka w skutecznym leczeniu powoduje duże ryzyko wystąpienia posocznicy.

### 6.3. Nowotwory dróg żółciowych

#### Rak pęcherzyka żółciowego

Istnieje związek pomiędzy występowaniem raka pęcherzyka żółciowego a przewlekłym stanem zapalnym wywołanym kamicą.

**Obraz kliniczny.** Początkowo objawy związane są z kamicą żółciową. Później dopiero pojawia się utrata apetytu, spadek masy ciała i żółtaczka. Istotne znaczenie diagnostyczne mają metody obrazowe, szczególnie CT, a dla oceny naciekania na drogi żółciowe – cholangio-MR.

**Leczenie.** Ze względu na ustalanie rozpoznania w okresie stosunkowo późnym leczenie jest zwykle objawowe. Gdy rozpoznanie choroby jest przypadkowe (badanie histopatologiczne pęcherzyka żółciowego usuniętego z powodu kamicy), rokowanie może być pomyślne.

#### Rak wywodzący się z zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych

W raku wywodzącym się z zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (*extrahepatic cholangiocarcinoma* – ECC) guz zlokalizowany w okolicy połączenia lewego i prawego przewodu wątrobowego nosi nazwę guza Klatskina.

**Obraz kliniczny.** Choroba przejawia się żółtaczką cholestayczną, często też utratą łaknienia. Zasadnicze znaczenie w diagnostyce mają metody obrazowania: USG, CT, a szczególnie cholangiografia MR. Metodę ECPW wykorzystuje się głównie

w leczeniu paliatywnym (protezowanie dróg żółciowych celem udroźnienia odpływu żółci).

**Leczenie.** Resekcja guza ze względu na zaawansowanie choroby jest możliwa u niewielu chorych. Pozostaje leczenie paliatywne i objawowe.

### **Rak brodawki Vatera**

Rozrost guza prowadzi do upośledzenia odpływu żółci do dwunastnicy. Sam guz łatwo broczy krwią. Szybko dochodzi do rozwoju żółtaczk cholestatycznej z poszerzeniem dróg żółciowych powyżej przeszkody. Pęcherzyk żółciowy powiększa się, jest niebolesny, napięty i macalny pod łukiem żebrowym (objaw Courvoisiera). W rozpoznaniu znaczenie mają USG, CT, cholangio-MR. Szczególną wartość ma ECPW, gdyż pozwala na pobranie wycinka do badania histopatologicznego.

**Leczenie** – operacyjne. W przypadkach nieoperacyjnych stosuje się leczenie paliatywne i objawowe.

## **6.4. Inne, rzadziej występujące choroby dróg żółciowych**

### **Torbiele dróg żółciowych**

Wrodzone poszerzenia dróg żółciowych wewnątrz- i/lub zewnątrzwątrobowych często przebiegają bezobjawowo, wikłając się kamicą żółciową, zapaleniem dróg żółciowych, cholestatyczną żółtaczką i rakiem. O rozpoznaniu decydują metody obrazowania dróg żółciowych z użyciem środków kontrastowych. Najbardziej wiarygodne obrazy można uzyskać w ECPW, jednak ze względu na inwazyjność metody czasami trzeba poprzestać na metodach nieinwazyjnych, głównie cholangio-MR.

Choroba Carolego jest szczególną postacią torbieli dróg żółciowych – torbielowate poszerzenia dotyczą wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych większego kalibru. Ujawnia się zwykle zapaleniem dróg żółciowych wikłającym kamicę. Choroba Carolego obejmuje dodatkowo wrodzone włóknienie

wątroby, co może prowadzić do przedzatkowego nadciśnienia wrotnego. Jeśli leczenie objawowe (antybiotyki, UDCA, ewentualnie poszerzanie endoskopowe zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych) nie zapobiega postępowi choroby, należy rozważyć przeszczepienie wątroby.

### **Łagodne zwężenia dróg żółciowych**

Najczęstszą przyczyną są przebyte stany zapalne i uszkodzenia urazowe lub chirurgiczne. Zwężenia dróg żółciowych przejawiają się żółtaczką cholestatyczną, która z biegiem czasu się nasila. W różnicowaniu ze zwężeniami nowotworowymi ważne znaczenie mają wywiady chorobowe wskazujące na związek czasowy pomiędzy pojawieniem się żółtaczki a przebytymi urazami i zabiegami na drogach żółciowych.

### **Streszczenie**

Złogi w pęcherzyku żółciowym zbudowane są najczęściej z cholesterolu. Czynnikiem usposabiającymi do kamicy żółciowej są: płeć żeńska, otyłość, starszy wiek i inne. Typowym objawem jest kolka żółciowa. Najważniejsze znaczenie diagnostyczne ma badanie USG. Kamica pęcherzyka żółciowego może się wikłać ostrym stanem zapalnym (do bólów dołącza się gorączka, dreszcze, leukocytoza i ewentualnie wzrost aktywności „enzymów wątrobowych”). Kamicę objawową i/lub powikłaną leczy się operacyjnie. Złogi w drogach żółciowych mogą powodować kolkę, ropne zapalenie dróg żółciowych (z powikłaniami, tj. ropniami wątroby, posocznica), żółtaczkę, ostre zapalenie trzustki.

**Leczenie.** Stosuje się antybiotyki penetrujące do żółci, udrożnienie odpływu żółci do dwunastnicy poprzez zabiegi endoskopowe lub operacyjne. Rak wywodzący się z wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych jest nowotworem, który często lokalizuje się w okolicy połączenia prawego i lewego przewodu wątrobowego (guz Klatskina). Typowym objawem jest żółtaczką cholestatyczną. Radykalne leczenie chirurgiczne jest zwykle spóźnione. Rak brodawki Vatera powoduje narastającą żółtaczkę cholestatyczną. Rozpoznanie opiera się na badaniach obrazowych, szczególnie

endoskopii. Nienowotworowe zwężenia dróg żółciowych związane są najczęściej z przebytymi zabiegami na drogach żółciowych.

**Pytania sprawdzające:**

- Jaka jest patogeneza powstawania złożeń żółciowych?
- Jakie są powikłania kamicy pęcherzykowej i/lub przewodowej?
- Jakie są objawy raka brodawki Vatera?
- Jakie powinno być postępowanie w ostrym zapaleniu pęcherzyka żółciowego, a jakie w ropnym zapaleniu dróg żółciowych?
- Kiedy należy podejrzewać łagodne zwężenia dróg żółciowych?

---

## 6. Biliary tract diseases

---

### Questions to the patient:

- Are your attacks of pain connected with the wrong diet?
- After an attack of pain do you have fever, chills and jaundice?
- Did jaundice appear without attacks of pain and is it accompanied by weight loss?
- Do your nearest relatives have gallstones?
- Did you have similar pain before cholecystectomy (if you had such an operation)?

### Summary

Gallstones are usually formed from cholesterol, and predisposing factors are: feminine sex, overweight, advanced age (and others).

A typical symptom is biliary colic. For diagnosis most important is ultrasonography. Cholelithiasis can be complicated by acute inflammation (to pain is added fever, chills, leucocytosis and sometimes increased level of liver enzymes). Symptomatic or complicated cholelithiasis should be treated surgically. Gallstones in the bile ducts can cause colic, bacterial cholangitis (with such complications as hepatic abscess, septicaemia), jaundice and acute pancreatitis. Treatment: antibiotics penetrating to bile, decompression of biliary system by endoscopic approach or surgery. The confluence of the right and left hepatic bile ducts is a common site of CC (Klatskin tumour). The typical symptom is cholestatic jaundice. Radical surgery is usually too late. Cancer of the ampulla of Vater causes progressive cholestatic jaundice; diagnosis is usually based on imaging tests, particularly endoscopy. Benign structures of bile ducts usually follow surgery in particular duct transection.

## 7. Choroby trzustki

### 7.1 Ostre zapalenie trzustki

#### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- Czy nadużywany był alkohol i czy diagnozowano kiedyś kamice żółciową?
- Czy bólem brzucha towarzyszyły wymioty i gorączka?
- Czy bóle promieniują do pleców?
- Czy wcześniej stwierdzano zwiększone stężenie triglicerydów w surowicy?
- Czy wcześniej zażywane były jakieś leki – jeśli tak, to jakie?

**Etiopatogeneza.** Ostre zapalenie trzustki (OZT) dotyczy nie tylko tego narządu, ale i tkanek otaczających trzustkę. Mechanizmy powstawania OZT nie zostały w pełni poznane. Sądzi się, że autoaktywacja enzymów trzustkowych i niedobór ich inhibitorów prowadzi do samotrawienia narządu i uruchomienia szeregu reakcji wywołujących odpowiedź martwiczo-zapalną. Szereg czynników egzo- i endogennych związanych jest etiopatogenetycznie z OZT. Wśród nich najczęściej występują nadużywanie alkoholu i kamica żółciowa. Ponadto wymienia się: operacje chirurgiczne w obrębie jamy brzusznej i klatki piersiowej, endoskopową cholangiopankreatografię wsteczną, hipertriglicerydemię, hiperkalcemię, leki i inne. Wśród leków związek patogenetyczny z OZT udowodniono głównie w stosunku do sulfonamidów, estrogenów, tetracyklin, azatiopryny, furosemidu i tiazydów (inne rzadziej). Wyróżnia się postać łagodną OZT, która występuje u ok. 70% chorych, i ciężką, obarczoną stosunkowo wysokim odsetkiem śmiertelności – w martwicy zakażonej ok. 25%, a przy współistnieniu powikłań narządowych i posocznicy nawet do 80%.

**Obraz kliniczny.** Najczęstszym i najbardziej stałym objawem jest silny ból jamy brzusznej umiejscowiony zwykle



w nadbrzuszu środkowym, często promieniujący do okolicy międzyłopatkowej oraz w kierunku pępka. Bólowi towarzyszy gorączka (w postaciach niepowikłanych nie jest wysoka), nudności oraz wymioty. Pojawienie się wysokiej gorączki, której towarzyszą dreszcze, świadczy zwykle o zakażeniu martwicy i o ciężkim przebiegu choroby. W takich przypadkach stan świadomości chorych często ulega zaburzeniu, krańcowo dochodzi do encefalopatii trzustkowej. W badaniu fizykalnym najbardziej charakterystyczna jest bolesność palpacyjna w nadbrzuszu środkowym lub lewym górnym kwadrancie brzucha, wzmożone napięcie powłok brzusznych, czasem z wyczuwalnym oporem patologicznym. Stwierdza się również brak lub osłabienie perystaltyki jelitowej, a u ok. 30% chorych zażółcenie białekówek, czasami również zmiany skórne w postaci zaczerwienienia (*rush*) skóry twarzy i/lub podbiegnięć krwawych w okolicy pępka i/lub bocznej powierzchni brzucha. Zmiany na skórze brzucha są wywołane krwawieniem do przestrzeni pozaotrzewnowej w wyniku koagulopatii. Akcja serca jest zwykle przyspieszona, podobnie oddech. Przyspieszenie oddechu może wskazywać na kwasicę metaboliczną lub zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS). W lewej jamie opłucnowej może się gromadzić wysięk, co najlepiej jest stwierdzić w badaniu RTG. W rozpoznaniu OZT, poza obrazem klinicznym, istotne znaczenie ma oznaczanie aktywności amylazy i lipazy w surowicy oraz alfa-amylazy w moczu. Jako punkt odcięcia przyjmuje się wzrost aktywności tych enzymów powyżej pięciu wartości górnej granicy normy (mniejsze wartości mogą wystąpić w innych chorobach, np. w perforacji żołądka lub dwunastnicy). Oznaczanie aktywności innych enzymów, takich jak elastaza-1, fosfolipaza A2, i/lub prokarboksypeptydazy B nie znalazło szerszego zastosowania, głównie ze względu na wysokie koszty. Do innych badań wykonywanych w OZT zalicza się pełną morfologię krwi (leukocytoza, hematokryt), oznaczanie aktywności enzymów wątrobowych, stężenia albuminy, bilirubiny, wapnia, mocznika, kreatyniny, elektrolitów i innych, w zależności od aktualnego stanu chorego. Należy zawsze pamiętać, że zwiększona wartość

hematokrytu może być zależna od utraty płynów i zmniejszenia objętości krążącego osocza, ale też może być jedynym objawem krwawienia do przestrzeni pozaotrzewnowej. Do najistotniejszych badań obrazowych w OZT należy CT, która przewyższa inne metody w ocenie tkanek okołotrzustkowych. Badanie to powinno być wykonane w ciągu pierwszych 3 dni od wystąpienia objawów. Wykazanie obrzęku krezki i wolnego płynu w jamie otrzewnowej prognozuje ciężką postać OZT. W ocenie dróg żółciowych najistotniejsze znaczenie ma cholangio-MR. Powodzenie leczenia OZT w dużej mierze zależy od prawidłowej oceny stopnia ciężkości i prognozowania oraz czynnika, który wywołał chorobę. Najczęściej stosowanymi wieloczynnikowymi systemami prognostycznymi są systemy Ransona i Glasgow oraz ich modyfikacje. Wartościowym pojedynczym i wczesnym wskaźnikiem prognostycznym jest stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) w surowicy. Stężenia > 150 mg/l (norma do 5 mg/l) wskazują zwykle na martwiczą postać OZT.

**Leczenie.** W postaciach lekkich leczenie jest objawowe, a choroba ma tendencję do samoograniczenia się. Zasadność rutynowego podawania antybiotyków (co jest dość powszechne) budzi kontrowersje. W każdym przypadku żółciowego OZT leczeniem z wyboru jest sfinkterotomia w trakcie ECPW. Leczenie ciężkiej, powikłanej postaci choroby ma charakter interdyscyplinarny i powinno być prowadzone na oddziałach intensywnej terapii.

### Streszczenie

Ostre zapalenie trzustki jest stanem zapalnym wywołanym wewnątrznarządową aktywacją enzymów trawiennych. Najczęściej choroba ma związek etiopatogenetyczny z kamicią żółciową i alkoholizmem. Wyróżnia się postać łagodną – częstszą – i postać ciężką, obarczoną stosunkowo dużą śmiertelnością. W obrazie klinicznym dominuje silny ból w jamie brzusznej, nudności, wymioty oraz gorączka. W rozpoznaniu choroby duże znaczenie ma wykazanie wzrostu surowiczej aktywności amylazy i lipazy oraz CT jamy brzusznej, a pojedynczym, wczesnym

biochemicznym czynnikiem prognozującym ciężki przebieg zapalenia jest stężenie CRP w surowicy  $> 150$  mg/l. Zakażona martwica trzustki wymaga leczenia interdyscyplinarnego, najlepiej na oddziałach intensywnej terapii. Postacie lekkie mają tendencję do samoograniczania się. W OZT żółciopochodnym należy usunąć złoży metodą endoskopową (ECPW + sfinkterotomia).

**Pytanie sprawdzające:**

- Jakie są mechanizmy powstawania OZT?
- Jakie czynniki etiopatogenetyczne odgrywają rolę w OZT?
- Jak się wyróżnia postacie OZT i jakie są główne objawy?
- Jakie są zasady leczenia OZT?
- Jakie mogą być powikłania OZT?

## 7. Pancreatic diseases

---

### Questions to the patient:

- Do you overuse alcohol and have you ever been diagnosed with gallstones?
- Is the stomach ache accompanied by fever and vomiting?
- Is the pain radiating to your back?
- Have you previously had observed increases in concentration of triglycerides in serum?
- Were you using any medicines before? If yes, what kind?

### 7.1 Acute pancreatitis

#### Questions to the patient:

- Have you overused alcohol?
- Where is the pain located and which direction is it radiating?
- Do you have diarrhoea?
- Do your stools look “fatty”?
- Did you lose weight?

#### Summary

Acute pancreatitis is caused by intrapancreatic activation of zymogens to active enzymes. Most frequently gallstone impaction and alcohol abuse are aetiopathologically associated with this disease. In most individuals the disease is mild but in some it may be fulminant with high morbidity. Abdominal pain, nausea, vomiting and fever are the most common complaints. In diagnosis very important are elevated serum amylase and lipase levels. Also CT is helpful for the diagnosis. The single and early biochemical prognostic factor of severe pancreatitis is serum CRP  $> 150$  mg/l. Infected pancreatic necrosis needs interdisciplinary treatment at an intensive care unit. Mild pancreatitis has a tendency to self-limitation. In pancreatitis secondary to bile stones endoscopic sphincterotomy may be immediately therapeutic.

## 7.2. Przewlekłe zapalenie trzustki

### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- Czy nadużywany był alkohol?
- Jaka jest lokalizacja bólu i jakie jest jego promieniowanie?
- Czy występuje biegunka?
- Czy stolce mają wygląd „tłuszczowaty”?
- Czy nastąpił spadek masy ciała?

**Etiopatogeneza.** Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) jest długotrwałym procesem chorobowym o nieustalonej etiologii, który prowadzi do zaniku mięszu i włóknienia. Destrukcja narządu jest przyczyną jego niewydolności zewnętrznej i wewnętrzwydzielniczej. Najistotniejszą rolę przypisuje się nadmiernemu spożywaniu alkoholu, który ma uwrażliwiać trzustkę na działanie cholecystokininy. Zwiększone wytwarzanie enzymów trzustkowych (hipersekrecja białek, zmniejszone wydzielanie litostatyny i wodorowęglanów) może prowadzić do powstania czopów białkowych utrudniających odpływ soku trzustkowego. Innymi czynnikami ryzyka PZT są: niedożywienie, anomalie trzustki (np. trzustka dwudzielna), nadczynność przytarczyc. We wrodzonej postaci przyczyną choroby jest mutacja genu kodującego kationowy tripsynogen. Wyróżnia się również autoimmunologiczne zapalenie trzustki (autoprzeciwciała przeciwko peptydowi PBC) ze wzrostem surowiczego stężenia immunoglobuliny IgG4. W tej postaci zapalenia uzyskuje się dobre wyniki leczenia kortykosteroidami.

**Obraz kliniczny.** Objawy chorobowe są niecharakterystyczne. Na ich czoło wysuwa się ból w nadbrzuszu i biegunka, która w miarę narastania niewydolności zewnętrzwydzielniczej staje się biegunką tłuszczową. W stanach zaawansowanych dochodzi do wyniszczenia, można stwierdzić opór patologiczny w nadbrzuszu spowodowany obecnością torbieli rzekomych lub guza nowotworowego. U niektórych chorych można wykazać chęłbotanie w jamie brzusznej spowodowane wodobrzuszem trzustkowym. Często występuje cukrzyca i niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Rozpoznanie opiera się na

dokładnie zebranych wywiadzie, wskazującym najczęściej na nadużywanie alkoholu. Wyniki badań laboratoryjnych, zwłaszcza u chorych bez wyniszczenia, często są prawidłowe. U niektórych chorych stwierdza się podwyższoną aktywność aminotransferaz, co spowodowane jest towarzyszącymi alkoholowymi uszkodzeniami wątroby. Laboratoryjne wskaźniki cholestazy wskazują zwykle na ucisk głowy trzustki na przewód żółciowy wspólny; poza procesem zapalnym trzustki należy w takich przypadkach brać pod uwagę raka głowy trzustki. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, rozpoznanie PZT powinno się opierać na kolejno wykonywanych badaniach. Stwierdzenie charakterystycznych zmian – zwapnień w rzucie trzustki na zdjęciu przeglądowym RTG jamy brzusznej – zwalnia od wykonywania innych, droższych badań, a zwłaszcza CT. Skuteczność diagnostyczną zdjęcia przeglądowego ocenia się na ok. 30–40%. Jeżeli to proste badanie radiologiczne (i USG jamy brzusznej) jest niewystarczające, należy wykonać CT i/lub rezonans magnetyczny. Najdokładniejszą ocenę przewodu trzustkowego głównego otrzymuje się drogą ECPW, badanie to obarczone jest jednak ryzykiem ciężkich powikłań.

**Leczenie** polega na wyeliminowaniu alkoholu oraz suplementacji enzymów trzustkowych, które wykazują również działanie przeciwbólowe. Dla uzyskania adekwatnej lipolizy należy stosować dawkę od 20 000 j. do 30 000 j. lipazy na każdy posiłek. W razie braku efektu przeciwbólowego preparatów zawierających enzymy trzustkowe próbuje się zastosować preparaty zawierające NLPZ lub paracetamol. Ponieważ zwykle chorzy zażywają wysokie dawki tych leków, nie należy zapominać o profilaktyce powikłań i stosować inhibitory pompy protonowej (przy zażywaniu NLPZ nie stosuje się antagonistów receptora  $H_2$ ). Jeżeli nie można osiągnąć efektu przeciwbólowego farmakologicznie, należy rozważyć leczenie inwazyjne metodami endoskopowymi i chirurgicznymi, w tym zabiegi resekcyjne.

### Streszczenie

Przyczyną PZT jest najczęściej nadużywanie alkoholu. Na pierwszy plan obrazu klinicznego wysuwa się ból w nadbrzuszu

i biegunka. W stanach zaawansowanej niewydolności egzokrynicznej narządu stolce są tłuszczowe, dochodzi do wyniszczenia. Wykazanie zwapnień w rzucie trzustki (na zdjęciu przeglądowym RTG jamy brzusznej) u chorych z odpowiednim obrazem klinicznym jest wystarczające dla ustalenia rozpoznania. W innych przypadkach wskazane jest badanie CT i MRI. Przewlekłe zapalenie trzustki należy różnicować z rakiem trzustki. W leczeniu stosuje się preparaty trzustkowe zawierające lipazę – od 20 000 j. do 30 000 j. przy każdym posiłku; przy braku efektu przeciwbólowego zastosowanie mają preparaty zawierające NLPZ. Utrzymujący się nadal silny i nękający ból jest wskazaniem do inwazyjnych zabiegów endoskopowych lub resekcyjnych.

**Pytania sprawdzające:**

- Jaka jest etiopatogeneza PZT?
- Jakie dolegliwości wysuwają się na pierwszy plan obrazu klinicznego?
- Jakie badanie radiologiczne pozwala na ustalenie rozpoznania?
- Jakie są zasady terapii farmakologicznej?
- W jakich sytuacjach wskazane jest leczenie chirurgiczne?

## 7.2. Chronic pancreatitis

### Questions to the patient:

- Have you been overusing alcohol recently?
- Where is the pain located and which direction it is radiating in?
- Do you suffer from diarrhea?
- Does your stool look fatty?
- Have you lost weight recently?

### Summary

The major cause of chronic pancreatitis is alcohol abuse. In clinical presentation dominant is strong pain in the epigastrium and diarrhoea; in severe pancreatic exocrine insufficiency steatorrhoea appears and cachexia follows. Calcification of the pancreas (present on plain abdominal radiographs) is sufficient for diagnosis. In other cases CT and MRI examination should be done. In differential diagnosis pancreatic cancer must be included. Treatment: pancreatic enzyme supplementation (lipase – 20 000 units to 30 000 units per meal); when pain relief is not obtained NSAIDs may be administered. Endoscopic procedures and surgery for relief of pancreatic pain are reserved for patients with intractable and disabling pain unresponsive to any other mode of therapy.



### 7.3. Rak trzustki

#### Pytania, które powinien zadać lekarz:

- Od jakiego czasu występują bóle?
- Jakie jest promieniowanie bólu?
- Czy w przebiegu choroby pojawiła się żółtaczka?
- Czy nastąpił spadek masy ciała?
- Czy stwierdzano w ostatnim czasie niedokrwistość?

**Etiopatogeneza.** Rak trzustki jest nowotworem przebiegającym skrycie przez stosunkowo długi okres. Wśród czynników o znaczeniu etiopatogenetycznym podnosi się znaczenie mutacji genów *K-ras* oraz supresorowych *p53*, *p16* i *SMAD4*. Wśród czynników środowiskowych zwiększających ryzyko wystąpienia raka trzustki wymienia się palenie tytoniu, dużą zawartość tłuszczu w diecie oraz zawodowe narażenie na pochodne ropy naftowej. Nie potwierdzono sugerowanej wcześniej zależności pomiędzy rakiem trzustki a spożywaniem kawy i alkoholu.

**Obraz kliniczny.** Przez dłuższy czas przebieg jest bezobjawowy, a nowotwór ujawnia się w okresie wysokiego zaawansowania, co uniemożliwia zwykle radykalne leczenie. Najbardziej stałym objawem jest ból w nadbrzuszu o charakterze progresywnym, promieniujący do pleców. Ponieważ aż w 80% przypadków rak rozwija się w głowie trzustki, żółtaczka mechaniczna jest kolejnym objawem pojawiającym się zwykle kilka miesięcy od pierwszych objawów bólowych. Inne objawy są bardzo niestałe i niecharakterystyczne: chudnięcie, stany podgorączkowe, cukrzyca (w 55% przypadków), wyniszczenie. U ok. 10% chorych rak trzustki może manifestować się obrazem klinicznym OZT i wtedy stosunkowo rzadko etiologię nowotworową bierze się pod uwagę. Czasami wyczuwalny jest opór patologiczny w nadbrzuszu środkowym, u niektórych chorych można stwierdzić dodatni objaw Courvoisiera, czyli wyczuwalny, napięty pęcherzyk żółciowy w wyniku istnienia mechanicznej przeszkody w odpływie żółci z dróg żółciowych. Badania laboratoryjne mogą wskazywać na cholestazę i niedokrwistość.

Najistotniejsze dla rozpoznania są badania obrazowe, takie jak USG, CT, MRI oraz ECPW.

**Leczenie.** Leczeniem z wyboru jest resekcja chirurgiczna, niestety radykalne leczenie możliwe jest jedynie u 5–10% chorych. U pozostałych próbuje się stosować chemioterapię, jednak z niewielkim skutkiem. Wskaźnik 5-letniego przeżycia w rakach trzustki kształtuje się w granicach 15–20% i nie poprawił się znacząco w ostatnich latach.

### **Streszczenie**

Rak trzustki przez stosunkowo długi okres przebiega bezobjawowo. W ok. 80% przypadków nowotwór lokalizuje się w głowie trzustki i wtedy rozwija się żółtaczka. Bóle i wyniszczenie są zwykle objawami zaawansowanego procesu chorobowego. Dla rozpoznania najistotniejsze znaczenie mają badania obrazowe: USG, CT, MRI. Radykalne leczenie chirurgiczne jest możliwe u ok. 10% chorych.

### **Pytania sprawdzające:**

- Jakie czynniki mają znaczenie w etiopatogenezie raka trzustki?
- Czy bóle w nadbrzuszu są częstym objawem raka trzustki?
- Jaka jest przyczyna żółtaczki w raku trzustki?
- Jaka jest najczęstsza lokalizacja raka w trzustce?
- Jaka jest skuteczność leczenia chirurgicznego?

### 7.3. Pancreatic cancer

#### Questions to the patient:

- For how long have you been feeling pain?
- Where is the pain radiating?
- During your illness have you had jaundice?
- Have you lost weight?
- Have you recently had anaemia diagnosed?

#### Summary

Pancreatic cancer for a long time has an asymptomatic course. In about 80% of cases the tumour is located in the head of the pancreas and in this case jaundice develops. Pain and cachexia are symptoms of advanced disease. For diagnosis the most important examinations are: CT, MRI and US. Radical surgery is possible only for about 10% of patients.

