



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
Β' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

Διερεύνηση της συσχέτισης της βακτηριδιακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου και των επιπέδων των ανοσοσφαιρινών του ορού με τον ελαστογραφικά εκτιμώμενο βαθμό ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με χρόνιες ηπατοπάθειες και με την κλινική έκβαση των ασθενών με κίρρωση του ήπατος

ΔΕΣΠΟΤΗΣ ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ

ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2025



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
Β' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

Διερεύνηση της συσχέτισης της βακτηριδιακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου και των επιπέδων των ανοσοσφαιρινών του ορού με τον ελαστογραφικά εκτιμώμενο βαθμό ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με χρόνιες ηπατοπάθειες και με την κλινική έκβαση των ασθενών με κίρρωση του ήπατος

ΔΕΣΠΟΤΗΣ ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ

ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2025

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Στις κόρες μου

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα Διδακτορική Διατριβή εκπονήθηκε στην Α΄ Παθολογική Κλινική και το Ηπατολογικό Ιατρείο της Α΄ Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω, την κ. Τσιάρα Σταυρούλα, Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, επιβλέπουσα της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής, και να της εκφράσω την τεράστια ευγνωμοσύνη μου για την εμπιστοσύνη, που μου έδειξε με την ανάθεση της συγκεκριμένης διατριβής. Αποτέλεσε για εμένα ιδιαίτερη τιμή και χαρά, η δυνατότητα που είχα να συνεργαστώ μαζί της. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως τον κ. Καλαμπόκη Γεώργιο, Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, ο οποίος είναι ο κύριος εμπνευστής της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής. Χάρη στη διαρκή καθοδήγησή του, τις πολύτιμες συμβουλές του, την επιστημοσύνη του, την άριστη συνεργασία μας και την μέγιστη συνεισφορά του στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων, κατέστη εφικτή η ολοκλήρωση της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής. Θα ήθελα να τον ευχαριστήσω επίσης, θερμά για την μακροχρόνια συνεργασία μας και τις πολύτιμες γνώσεις που αποκόμισα κατά τη διάρκεια αυτής. Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω επίσης στον κ. Μπαλταγιάννη Γεράσιμο, Αναπληρωτή Καθηγητή Γαστρεντερολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την για την συνεχή υποστήριξή του τόσο σε επίπεδο γνώσεων όσο και σε επίπεδο ψυχολογίας συμβάλλοντας σημαντικά στην ολοκλήρωση της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς μου Κωνσταντίνο και Βασιλική, στην Κέλλυ. και στον Σωτήρη τον αδερφό μου που είναι πάντα δίπλα μου, στα δύσκολα. Τους ευχαριστώ πολύ, για την υπομονή τους, την συνεχή τους στήριξη και καθοδήγηση, όχι μόνο σε αυτό το εγχείρημα αλλά και σε ότι έχω κατορθώσει έως τώρα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	10
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΧΡΟΝΙΕΣ ΗΠΑΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ	16
1.1 Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος	16
1.2 Αλκοολική νόσος του ήπατος	18
1.3 Χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες.....	19
1.3.1 Χρόνια ηπατίτιδα Β	19
1.3.2 Χρόνια ηπατίτιδα C	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΗΠΑΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ	20
2.1 Μηχανισμοί διαταραχής της αρχιτεκτονικής του ήπατος	20
2.1.1 Ηπατική ίνωση	20
2.1.2 Αστεροειδή κύτταρα	22
2.1.3 Άλλα κύτταρα που συμμετέχουν στη διαδικασία της ίνωσης.....	23
2.1.4 Πορεία της ηπατικής ίνωσης.....	23
2.2 Αγγειακή αναδιοργάνωση στην εξελισσόμενη ηπατική ίνωση - ανάπτυξη πυλαίας υπέρτασης.....	24
2.2.1 Τριχοειδοποίηση των κολποειδών και δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων	24
2.2.2 Αγγειογένεση και ανάπτυξη αρτηριοφλεβικών και πυλαιοφλεβικών αναστομών.....	25
2.2.3 Αγγειακές θρομβώσεις.....	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΚΙΡΡΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	27
3.1 Υπερδυναμική κυκλοφορία της κίρρωσης	27
3.1.1 Παθοφυσιολογία	27
3.1.2 Η βακτηριακή αλλόθεση και ο ρόλος της στην επιδείνωση της υπερδυναμικής κυκλοφορίας	28
3.2 Κλινικά ευρήματα.....	29
3.3 Εργαστηριακά ευρήματα	29
3.4 Διάγνωση της κίρρωσης	31
3.5 Εκτίμηση της βαρύτητας και της πρόγνωσης της κίρρωσης.....	35

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ ΗΠΑΤΟΣ.....	37
4.1 Ρήξη αντιρρόπησης και κλινική σταδιοποίηση της κίρρωσης	37
4.2 Αντιρροπούμενη κίρρωση	38
4.2.1 Στάδιο 1: Απουσία οισοφαγικών κισρών	38
4.2.2 Στάδιο 2: Παρουσία οισοφαγικών κισρών	38
4.3 Μη αντιρροπούμενη κίρρωση	38
4.3.1 Στάδιο 3: Κισσορραγία χωρίς την παρουσία ασκίτη	38
4.3.2 Στάδιο 4: Ασκίτης χωρίς κισσορραγία	39
4.3.3 Στάδιο 5: Ασκίτης και κισσορραγία	39
4.4 Προδιαθεσικοί παράγοντες επιβίωσης	40
4.5 Πρόγνωση ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο	40
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΚΥΡΙΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΡΗΞΗΣ ΑΝΤΙΡΡΟΠΗΣΗΣ.....	41
5.1 Ασκίτης	41
5.2 Κισσορραγία	43
5.3 Ηπατική εγκεφαλοπάθεια	45
5.4 Περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης σχετιζόμενη με την παρουσία ασκίτη	46
5.4.1 Ανθεκτικός ασκίτης	46
5.4.2 Ηπατονεφρικό σύνδρομο	47
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΛΛΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ.....	51
6.1 Βακτηριακές λοιμώξεις	51
6.2 Ηπατοκυτταρικός καρκίνος	53
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ	55
7.1 Ορισμός, προδιαθεσικοί παράγοντες, διάγνωση και θεραπεία	55
7.2 Βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος	57
7.3 Βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου σε ασθενείς με χρόνιες ηπατοπάθειες χωρίς εγκατεστημένη κίρρωση του ήπατος	59
7.3.1 Χρόνια ιογενής ηπατίτιδα	59
7.3.2 Αλκοολική νόσος του ήπατος	60
7.3.3 Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος	61

7.4 Σύνδεση της βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου με την βακτηριακή αλλόθεση σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος	62
7.5 Σύνδεση της βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου με την παραγωγή ανοσοσφαιρινών σε ασθενείς με χρόνιες ηπατοπάθειες	64
7.6 Σύνδεση της βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου με την ηπατική ίνωση σε ασθενείς με χρόνιες ηπατοπάθειες	66
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	68
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	70
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	70
9.1 Ασθενείς και σχεδιασμός της μελέτης	70
9.2 Προσδιορισμός της βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου	72
9.3 Αντιδραστήρια.....	73
9.4 Shear Wave ελαστογραφία ήπατος	73
9.5 Στατιστική ανάλυση.....	75
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	76
10.1 Χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης.....	76
10.2 Ασθενείς με χρόνιες ηπατοπάθειες χωρίς κίρρωση του ήπατος	78
10.2.1 Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών και ηπατική σκληρία σε ασθενείς με και χωρίς βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου	78
10.2.1.1 Αλκοολική νόσος του ήπατος	78
10.2.1.2 Ιογενείς ηπατίτιδες	78
10.2.1.3 Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος.....	79
10.3 Ασθενείς με κίρρωση του ήπατος	79
10.3.1 Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με και χωρίς βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου.....	79
10.3.2 Συσχέτιση της βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου με την βαρύτητα της κίρρωσης.....	80
10.3.3 Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών και ηπατική σκληρία σε ασθενείς με και χωρίς βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου	81

10.3.4 Συσχέτιση της ηπατικής σκληρίας με την μέγιστη συγκέντρωση του εκπνεόμενου υδρογόνου και τις ανοσοσφαιρινών ορού	81
10.3.5 Συσχέτιση της μέγιστης συγκέντρωσης του εκπνεόμενου υδρογόνου και των ανοσοσφαιρινών ορού	83
10.4 Ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και ασκίτη.....	83
10.4.1 Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με και χωρίς βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου.....	83
10.4.2 Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών, δείκτες φλεγμονώδους δραστηριότητας και ηπατική σκληρία σε ασθενείς με και χωρίς βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου.....	84
10.4.3 Συσχέτιση της ηπατικής σκληρίας με την μέγιστη συγκέντρωση του εκπνεόμενου υδρογόνου, τους δείκτες φλεγμονώδους δραστηριότητας και τις ανοσοσφαιρίνες ορού	85
10.4.4 Συσχέτιση μεταξύ της μέγιστης συγκέντρωσης του εκπνεόμενου υδρογόνου και των φλεγμονωδών δεικτών	87
10.5 Πρόγνωση των ασθενών με κίρρωση και βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου	88
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11: ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	90
ΣΥΝΟΨΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	96
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ	97
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ	101
ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ, ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΑΙΝΟΙ ΠΟΥ ΠΡΟΕΚΥΨΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ	105
Δημοσιεύσεις σε περιοδικά:	105
Ανακοινώσεις σε συνέδρια:.....	106
Έπαινοι:.....	107
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	109

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΧΡΟΝΙΕΣ ΗΠΑΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

Η χρόνια ηπατική νόσος είναι ένα σημαντικό ζήτημα στην παγκόσμια υγεία και η ετερογένεια των υποκείμενων αιτιών της, θέτει μεγάλες προκλήσεις. Οι πιο κοινές αιτίες της χρόνιας ηπατικής νόσου περιλαμβάνουν την μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (ΜΑΛΝΗ), αλκοολική νόσο του ήπατος (ΑΛΝΗ) και τη χρόνια ιογενή ηπατίτιδα, δηλαδή, χρόνια ηπατίτιδας Β (ΧΗΒ) και χρόνια ηπατίτιδα C (ΧΗC).

1.1 Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος

Οι αλλαγές στην ονοματολογία της ηπατικής στεάτωσης προτάθηκαν πρόσφατα και υιοθετούνται επί του παρόντος από τους περισσότερους. Η αλλαγή του ορισμού από ΜΑΛΝΗ σε μεταβολικά σχετιζόμενη στεατωτική νόσο του ήπατος περιλαμβάνει την αφαίρεση της ετικέτας «μη αλκοολική», επιτρέποντας τη συμπερίληψη των καρδιομεταβολικών κριτηρίων, ενώ παράλληλα μειώνεται ο πιθανός στιγματισμός. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι υπάρχει ελάχιστη απόκλιση μεταξύ ΜΑΛΝΗ και μεταβολικά σχετιζόμενης στεατωτικής νόσου του ήπατος και είναι λογικό να θεωρηθεί ότι τα ευρήματα από τις μελέτες ΜΑΛΝΗ παραμένουν σε ισχύ σύμφωνα με τον νέο ορισμό [1]. Η ΜΑΛΝΗ είναι η πιο κοινή αιτία χρόνιας ηπατικής νόσου. Η ηπατικής στεάτωση διαγιγνώσκεται απεικονιστικά (υπέρηχος κοιλίας ή ελαστογραφία ήπατος) όταν η συσσώρευση λίπους είναι σε περισσότερο από το 5% του ήπατος. Η ΜΑΛΝΗ με βάση τα νέα κριτήρια ορίζεται ως η παρουσία στεάτωσης ήπατος σε συνδυασμό με ένα ή περισσότερα από τα καρδιομεταβολικά κριτήρια (Πίνακας) και απουσίας άλλης γνωστή αιτία στεάτωσης ήπατος όπως η σημαντική κατανάλωση αλκοόλ (>140 g/εβδομάδα στις γυναίκες και >210 g/εβδομάδα στους άνδρες), άλλη αιτιολογία, φάρμακα, γενετικές διαταραχές και ασιτία [2,3]. Η επίπτωση της ΜΑΛΝΗ δεν είναι απολύτως γνωστή [4]. Μια μετα-ανάλυση 12 μελετών αναφέρει ένα συγκεντρωτικό ποσοστό επίπτωσης 48.9 ανά 1.000 άτομα-έτη σε ένα μέγεθος δείγματος 256.757 ατόμων [5]. Η συχνότητα εμφάνισης της ΜΑΛΝΗ αυξήθηκε κατά 58% από 37.4 ανά 1.000 άτομα-έτη το διάστημα 1994–2006, σε 52.7 το διάστημα 2007–2008 και σε 59.1 ανά 1.000 άτομα-έτη το διάστημα 2010–2014. Ο

σύγχρονος επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ αυξάνεται συνεχώς και οι εκδηλώσεις κυμαίνονται από απλή στεάτωση έως στεατοηπατίτιδα, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε προχωρημένη ίνωση και κίρρωση. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση, η ΜΑΛΝΗ έχει παγκόσμιο επιπολασμό 30.1% και αυξάνεται τις τελευταίες τρεις δεκαετίες [5]. Ο παγκόσμιος επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ αυξήθηκε κατά 50% πρόσφατα, από 25.3% το 1990–2006 σε 38.2% το 2016–2019. Αυτή η αύξηση της ΜΑΛΝΗ συσχετίζεται με τον αυξημένο επιπολασμό της παχυσαρκίας και του διαβήτη, ενώ ο επιπολασμός της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας εμφανίζει πτωτική πορεία [6]. Μία ανάλυση των δεδομένων στις ΗΠΑ έδειξε ότι ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ είναι 34% όταν χρησιμοποιείται υπέρηχος ήπατος για την ανίχνευση της στεάτωσης [7]. Με βάση αυτές τις εκτιμήσεις, 43.2 εκατομμύρια Αμερικανοί έχουν ΜΑΛΝΗ. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ ήταν 35.1% με βάση τις ελαστογραφικές μετρήσεις [8]. Μια παγκόσμια μετα-ανάλυση που δημοσιεύθηκε το 2022 εξέτασε 72 μελέτες και 1.030.160 άτομα και διαπίστωσε παγκόσμιο επιπολασμό ΜΑΛΝΗ στο 32.4% [9], παρόμοιο με το 30,1% που αναφέρουν οι Younossi et al. [5], παρόλο που το μέγεθος του δείγματος ήταν μικρότερο. Ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ αναμένεται να συνεχίσει να αυξάνεται παράλληλα με την παγκόσμια αύξηση της παχυσαρκίας και του διαβήτη [10]. Απομένει να φανεί εάν η εισαγωγή νέων παραγόντων που θεραπεύουν τη ΜΑΛΝΗ θα είναι σε θέση να προσεγγίσουν έναν αρκετά μεγάλο πληθυσμό για να περιορίσει την προβλεπόμενη άνοδο και αυτή η προοπτική είναι δελεαστική. Αν και είναι συνήθως ασυμπτωματική, η ΜΑΛΝΗ έχει συσχετιστεί με υψηλότερη θνησιμότητα. Οι ασθενείς με ΜΑΛΝΗ έχουν 21% υψηλότερη θνησιμότητα συγκριτικά με εκείνους χωρίς στεατωτική νόσο του ήπατος με ένα ή περισσότερα από τα καρδιομεταβολικά κριτήρια. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα [11,12]. Σε μια μετα-ανάλυση, η θνησιμότητα η σχετιζόμενη με ηπατοπάθεια σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ ήταν 0.77 συμβάντα ανά 1.000 ανθρωποέτη ενώ η συνολική θνησιμότητα ήταν 15.44 ανά 1.000 ανθρωποέτη [13]. Ασθενείς με προχωρημένη ίνωση και/ή στεατοηπατίτιδα διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας, και αυτή η ομάδα των ασθενών χρειάζεται στενότερη παρακολούθηση σε συνδυασμό με αλλαγή του τρόπου ζωής και άλλα υποστηρικτικά μέτρα [10,12].

1.2 Αλκοολική νόσος του ήπατος

Η χρήση αλκοόλ αυξάνεται παγκοσμίως με αποτέλεσμα τον αυξημένο επιπολασμό της ΑΛΝΗ. Κατά την πρώτη χρονική περίοδο της πανδημίας του COVID-19, μια μελέτη που διεξήχθη στις ΗΠΑ διαπίστωσε συνολική αύξηση 29% του αριθμού των ποτών που καταναλώνονταν ημερησίως καθώς και σημαντική αύξηση κατά 21% της σοβαρής κατανάλωσης αλκοόλ [14]. Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο για την Κατάχρηση Αλκοόλ και Αλκοολισμού (NIAAA), από το 2019 έως το 2020 σημειώθηκε η πιο σημαντική ετήσια αύξηση στην κατά κεφαλήν κατανάλωση αλκοολούχων ποτών από το 1968 [15]. Με βάση δεδομένα του United Network for Organ Sharing (UNOS) διαπιστώθηκε ότι ενώ ο συνολικός επιπολασμός της ΑΛΝΗ φάνηκε να παραμένει σταθερός από 8.8% το 2001–2002 σε 8.1% το 2015–2016, το ποσοστό των ασθενών με ΑΛΝΗ και ίνωση σταδίου 3 ή μεγαλύτερο αυξήθηκε σημαντικά από 2.2% σε 6.6% [16]. Τα στοιχεία της UNOS έδειξαν ότι από το 2007 έως το 2017, ο αριθμός των ενηλίκων ασθενών που καταγράφηκαν στη λίστα για μεταμόσχευση ήπατος με διάγνωση ΑΛΝΗ αυξήθηκε κατά 63%, ενώ ο αριθμός των ασθενών που είχαν τόσο ΑΛΝΗ όσο και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα αυξήθηκε εκπληκτικά κατά 178% [16]. Με βάση τα δεδομένα που ελήφθησαν από το Παγκόσμιο Σύστημα Πληροφοριών για το Αλκοόλ και την Υγεία και από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) διαπιστώθηκε ότι η κατά κεφαλήν κατανάλωση αλκοόλ αυξήθηκε παγκοσμίως από 5.9 L το 1990 σε 6.5 L σε 2017. Με βάση αυτή την τάση, το ποσοστό των ατόμων που καταναλώνουν αλκοόλ παγκοσμίως αναμένεται να αυξηθεί από 47% έως 50% το 2030 [17]. Η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ παγκοσμίως έχει επιβλαβείς επιπτώσεις στην υγεία και είναι πιθανό να συμβάλει σε αύξηση των ποσοστών θνησιμότητας. Μια άλλη μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2020 κατέληξε ότι οι θάνατοι λόγω ΑΛΝΗ θα αυξηθούν κατά 84%, από 8.23 ανά 100.000 ανθρωποέτη το 2019 έως 15.2 ανά 100.000 ανθρωποέτη το 2040 [18]. Από το 2019, περίπου το ένα τέταρτο όλων των θανάτων που σχετίζονται με την κίρρωση εκτιμάται ότι αλκοόλ [19]. Η ΑΛΝΗ προκάλεσε το μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων λόγω κίρρωσης στην Ευρώπη (42%).

1.3 Χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες

1.3.1 Χρόνια ηπατίτιδα Β

Η ΧΗΒ παραμένει επί του παρόντος η δεύτερη πιο συχνή αιτία με την υψηλότερη θνητότητα σε ασθενείς με κίρρωση [20]. Το 2022, υπήρξαν 1.2 εκατομμύρια νέες μολύνσεις από τον ιό της ηπατίτιδας Β με βάση στοιχεία από τον ΠΟΥ τα οποία δημοσιεύθηκαν τον Απρίλιο του 2024 [21]. Μια πρόσφατη μελέτη υπολόγισε ότι ο παγκόσμιος επιπολασμός της ΧΗΒ είναι 3.2% ή 257.5 εκατομμύρια άνθρωποι [22]. Στα τέλη του 2022, μόνο το 2.6% ή περίπου 7 εκατομμύρια ασθενείς με ΧΗΒ έχουν πρόσβαση σε θεραπεία, επισημαίνοντας σημαντικά ζητήματα που αφορούν τόσο το κόστος της αγωγής όσο και την διάγνωση της νόσου [21]. Η ΧΗΒ προκάλεσε 1.1 εκατομμύρια θανάτους το 2022 σε σύγκριση με τους 820.000 θανάτους το 2019 [21]. Αυτή η αύξηση της θνησιμότητας θεωρείται πως οφείλεται στην αύξηση της ηλικίας των ασθενών με ηπατίτιδα Β [21]. Στοιχεία του ΠΟΥ έδειξαν ότι το 47% των θανάτων σημειώθηκε στον Δυτικό Ειρηνικό, 20% στη Νοτιοανατολική Ασία και 25% στην Αφρική, επισημαίνοντας τις περιοχές που χρειάζονται μεγαλύτερη παρέμβαση παγκοσμίως για να περιοριστεί η θνησιμότητα που σχετίζεται με τη ΧΗΒ. Στις ΗΠΑ, αντιθέτως πρόσφατα δεδομένα δείχνουν μείωση της θνησιμότητας λόγω της ΧΗΒ.

1.3.2 Χρόνια ηπατίτιδα C

Περίπου 71.000.000 άνθρωποι έχουν ΧΗC ενώ 1 εκατομμύριο νέες περιπτώσεις διαγνώστηκαν το 2022 [21]. Παγκοσμίως, η πιο κοινή αιτία εξάπλωσης της ΧΗC είναι αιματογενώς λόγω μολυσμένων συριγγών. Στις ΗΠΑ, για παράδειγμα, το 23% των νέων μολύνσεων και το ένα τρίτο των θανάτων λόγω ΧΗC παρατηρούνται σε άτομα που λαμβάνουν ενέσιμα ναρκωτικά [23]. Αυτός ο πληθυσμός ασθενών συχνά αντιμετωπίζει δυσκολίες στην πρόσβαση στο σύστημα υγείας ώστε να πραγματοποιηθεί η διάγνωση της ΧΗC και η έναρξη θεραπείας [24]. Η εισαγωγή της από του στόματος αντιικής θεραπείας επέτρεψε τη θεραπεία της ΧΗC, μια αξιοσημείωτη εξέλιξη στην ιστορία της ιατρικής. Αν και σημειώθηκε πρόοδος στη θεραπεία ασθενών με ΧΗC, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει η έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία της ΧΗC να αποτελεί στόχο υψηλής προτεραιότητας ώστε να μην μείνει

αδιάγνωστο ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με ΧΗC και να μην υπάρχει δεξαμενή νέων μολύνσεων. Αν και συνολικά μειώνεται ο αριθμός των νοσηλειών, η ΧΗC εξακολουθεί να συνεισφέρει σχεδόν στο ένα τρίτο των νοσηλειών που σχετίζονται με χρόνιες ηπατοπάθειες στις ΗΠΑ το διάστημα 2012 έως το 2016 [25]. Το υψηλό κόστος που σχετίζεται με τη θεραπεία με τα από του στόματος νεότερα αντικα θεωρείται ότι συμβάλλει σε καθυστερήσεις στη θεραπεία σε ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΧΗC. Η ΧΗC έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί θνησιμότητα με διάφορους μηχανισμούς, συνήθως μέσω της ανάπτυξης τελικών σταδίων ηπατικής νόσου και αυξάνοντας τον κίνδυνο για καρκίνο του ήπατος. Ορισμένες εκτιμήσεις δείχνουν ότι η ΧΗC αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος έως και 20 φορές και παραμένει ένα σημαντικό πρόκλησης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος στις ΗΠΑ και παγκοσμίως [23,26].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΗΠΑΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

2.1 Μηχανισμοί διαταραχής της αρχιτεκτονικής του ήπατος

2.1.1 Ηπατική ίνωση

Η ανάπτυξη της ηπατικής ίνωσης αντιπροσωπεύει την επουλωτική αντίδραση απέναντι στην παρατεταμένη ηπατική βλάβη από διάφορους βλαπτικούς παράγοντες (π.χ φλεγμονή από κατάχρηση αλκοόλ, χρόνια ιογενή ηπατίτιδα κ.α). Η διαδικασία της ίνωσης είναι σύνθετη και χαρακτηρίζεται από μεταβολές στην ποσότητα, την κατανομή και την ποιότητα της εξωκυττάριας ουσίας [1]. Στο φυσιολογικό ήπαρ ο ινώδης ιστός αντιπροσωπεύει το 5% της συνολικής ηπατικής μάζας. Πιο συγκεκριμένα ανευρίσκονται διάμεσα ινίδια κολλαγόνου τύπου I και II στα πυλαία διαστήματα καθώς και γύρω από τις κεντρικές φλέβες, ενώ λεπτά ινίδια κολλαγόνου τύπου IV ανευρίσκονται στο χώρο του Disse [2]. Μια από τις πρώτες μεταβολές που παρατηρούνται στη θεμέλια ουσία κατά τα αρχικά στάδια της ηπατικής βλάβης είναι η αύξηση της παραγωγής της στον περικολποειδικό χώρο. Πιο συγκεκριμένα παρατηρείται αύξηση της παραγωγής κολλαγόνου τύπου IV στο χώρο του Disse η οποία οδηγεί στο σχηματισμό βασικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα την απώλεια των θυρίδων μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων. Αυτό συνεπάγεται την τριχοειδοποίηση των κολποειδών, δηλαδή τη μεταβολή τους σε αγγειακούς χώρους με χαρακτηριστικά τριχοειδών αγγείων, με αποτέλεσμα τη διαταραχή στην ανταλλαγή ουσιών μεταξύ των ηπατικών κολποειδών και των ηπατοκυττάρων, αλλά και την αύξηση της ενδοκολποειδικής πίεσεως λόγω της εξωτερικής πίεσης που ασκείται στα κολποειδή από την περικολποειδική ίνωση [3]. Καθώς εξελίσσεται η ηπατική βλάβη, αυξάνεται η παραγωγή κολλαγόνου τύπου I και III στα πυλαία διαστήματα, στην περιπυλαία ζώνη και ενδολοβιακά, σχηματίζοντας λεπτά ή ευρέα ινώδη διαφραγμάτια. Επίσης παρατηρείται αύξηση της παραγωγής ελαστίνης, πρωτεογλυκανών και γλυκοπρωτεϊνών οδηγώντας στην αύξηση της συνολικής θεμέλιας ουσίας στο πάσχον ήπαρ κατά 8-10 φορές σε σχέση με το φυσιολογικό ηπατικό ιστό. Παράλληλα με την αύξηση της ποσότητας της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας παρατηρείται και μεταβολή στη σύνθεση και τη δομή της. Επιφέρονται αλλαγές στη δομή του κολλαγόνου (αυξάνει ο βαθμός υδροξυλίωσης της προλίνης και της λυσίνης), με συνέπεια την αύξηση των συνεκτικών δεσμών των ινών του

κολλαγόνου και της ελαστίνης και έτσι στην αυξημένη ακαμψία και την αντοχή στην αποδόμηση από τις μεταλλοπρωτεΐνάσες, καθιστώντας πολύ δύσκολη την υποστρόφη της ίνωσης [4,5].

2.1.2 Αστεροειδή κύτταρα

Τα κύτταρα που ευθύνονται κατά κύριο λόγο για τη διαδικασία της ινογένεσης είναι τα αστεροειδή κύτταρα τα οποία βρίσκονται στο χώρο του Disse και τα οποία σε φάση ηρεμίας επιτελούν τη λειτουργία αποθηκεύσεως βιταμίνης Α και λιποειδών [6]. Σε περίπτωση ηπατοκυτταρικής νέκρωσης, έκλυσης κυτταροκινών (ιδιαίτερα TGF-β) από τα διεγερμένα κύτταρα Kupffer και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα, καθώς και στην παρουσία τοξικών και ανοσολογικών παραγόντων, τα αστεροειδή κύτταρα ενεργοποιούνται και μετατρέπονται σε μυοϊνοβλάστες, κύτταρα ινωδοπαραγωγικά με ικανότητα παραγωγής εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (κολλαγόνο τύπου I, III, IV, πρωτεογλυκάνες) [7] και δυνατότητα συσπάσεως, συντελώντας έτσι σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αγγειακής ροής στο επίπεδο των ηπατικών κολλοειδών. Η δυνατότητα συσπάσεως των μυοϊνοβλαστών οφείλεται στο ότι περιέχουν υψηλότερα ποσά α-λείας μυϊκής ακτίνης, μυοσίνης και κυτοσολικών πρωτεϊνών σε σχέση με τα ανενεργά αστεροειδή κύτταρα [8]. Όπως έχει διαπιστωθεί τα τελευταία χρόνια οι μυοϊνοβλάστες δεν προέρχονται μόνο από τα αστεροειδή κύτταρα, αλλά είναι ποικίλης κυτταρικής προελεύσεως [9]. Μπορούν για παράδειγμα να προέλθουν από την ενεργοποίηση των πυλαίων ινοβλαστών οι οποίοι βρίσκονται υπό φυσιολογικές συνθήκες στα πυλαία διαστήματα [10]. Οι μυοϊνοβλάστες είτε προέρχονται από τα αστεροειδή κύτταρα, είτε τους ινοβλάστες ή οποιοδήποτε άλλο κυτταρικό πληθυσμό, διαθέτουν παρόμοια ινωδοπαραγωγική δράση, παρόμοια δυνατότητα για σύσπαση, αλλά διαφέρουν σε άλλες λειτουργίες κάτι που πιθανότατα εξηγεί τους διαφορετικούς μηχανισμούς ίνωσης που παρατηρούνται στα διάφορα ηπατικά νοσήματα. Τα ενεργοποιημένα αστεροειδή κύτταρα πέρα από τη φαινοτυπική τους διαφοροποίηση σε μυοϊνοβλάστες αποκτούν και ρόλο αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων [11-13], καθώς και ρόλο προγονικών κυττάρων με ικανότητα διαφοροποίησης προς ενδοθηλιακά κύτταρα ή ηπατοκύτταρα [11]. Επίσης μεταναστεύουν στην περιοχή της ηπατικής βλάβης, εκκρίνουν αυξητικούς

παράγοντες και κυτταροκίνες και συμμετέχουν στην αγγειογένεση μέσω της έκκρισης αγγειογενετικών παραγόντων (VEGF, IGF-II, ενδοθηλίνη I) [14].

2.1.3 Άλλα κύτταρα που συμμετέχουν στη διαδικασία της ίνωσης

Τα κολποειδικά ενδοθηλιακά κύτταρα προάγουν και αυτά τη διαδικασία της ίνωσης. Στα πρώιμα στάδια της ηπατικής βλάβης υφίστανται μορφολογικές μεταβολές και παράγουν κολλαγόνο τύπου IV και λαμινίνη, δημιουργώντας έτσι βασική μεμβράνη γεγονός που οδηγεί στην τριχοειδοποίηση των κολποειδών [15]. Τα κύτταρα Kupffer του ήπατος καθώς και τα μακροφάγα που προέρχονται από το μυελό των οστών παράγουν κυτταροκίνες μετά την ενεργοποίησή τους από την βακτηριδιακή ενδοτοξίνη, μέσω της σύνδεσής αυτής με ειδικούς υποδοχείς (Toll-like receptors [TLRs]) συγκεκριμένα τον TLR4. Οι κυτταροκίνες που παράγονται από τα κύτταρα Kupffer συμβάλλουν στην ενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων, καθιστώντας έτσι τα μακροφάγα έναν απαραίτητο διαμεσολαβητή για την έναρξη της διαδικασίας της ίνωσης [16]. Διαμεσολαβητικό ρόλο στη διαδικασία της ίνωσης παίζουν και τα ηπατοκύτταρα. Σε περίπτωση χρόνιας ηπατικής βλάβης τα αποπίπτοντα ηπατοκύτταρα φαγοκυτταρώνονται από τα κύτταρα Kupffer, με αποτέλεσμα την παραγωγή κυτταροκινών που προάγουν την ενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων, είτε φαγοκυτταρώνονται από τα ίδια τα αστεροειδή κύτταρα με αποτέλεσμα την άμεση ενεργοποίησή τους, τη μετατροπή τους σε μυοϊνοβλάστες και την έναρξη της διαδικασίας της ίνωσης [17].

2.1.4 Πορεία της ηπατικής ίνωσης

Ο όρος κίρρωση χρησιμοποιούταν μέχρι πρόσφατα για να χαρακτηρίσουμε τη μη αναστρέψιμη, μόνιμη ηπατική καταστροφή. Αυτό όμως δεν είναι αληθές. Τα τελευταία χρόνια έχει διαφανεί ότι η ίνωση μπορεί να υποστραφεί, όπως και τα αρχόμενα στάδια κίρρωσεως [18]. Σειρά μελετών έχουν αποδείξει σημαντική βελτίωση της ίνωσης μετά την απομάκρυνση του φλεγμονώδους παράγοντα σε διάφορα ηπατικά νοσήματα συμπεριλαμβανομένων των ιογενών ηπατιτίδων, της

αλκοολικής ηπατοπάθειας, της νόσου Wilson, της μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης του ήπατος κ.α. Η υποστροφή της ίνωσης προϋποθέτει την απενεργοποίηση των μυοϊνοβλαστών μέσω της απόπτωσής τους, την αύξηση παραγωγής μεταλλοπρωτεασών (MMPs) και την πτώση των επιπέδων των αναστολέων των μεταλλοπρωτεασών (TIMPs) [19]. Η αποδόμηση της θεμέλιας ουσίας σχετίζεται με το πάχος των ινωδών διαφραγματίων και τις διαμοριακές συνδέσεις [20]. Αν και η ίνωση μπορεί να υποστραφεί σε προχωρημένα στάδια, ακόμα και σε προκίρρωτικά ή αρχόμενα κίρρωτικά στάδια, αυτό είναι σχεδόν αδύνατο να συμβεί όταν υπάρχουν παχιά ινώδη διαφραγμάτια με πυκνές χιαστές συνδέσεις κολλαγόνου και πλούσια παρουσία ελαστίνης. Η κυτταροπενία που χαρακτηρίζει τον ουλώδη ιστό ειδικότερα σε ότι αφορά την παρουσία μακροφάγων, δηλαδή των κυρίως υπεύθυνων κυττάρων για την παραγωγή MMPs, δυσχεραίνει ακόμα περισσότερο την αναδόμηση της θεμέλιας ουσίας σε προχωρημένα στάδια κίρρωσεως [21]. Επίσης οι αγγειακές μεταβολές που παρατηρούνται στην κίρρωση, κυρίως οι αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες, παραμένουν, καθιστώντας την προχωρημένη κίρρωση μια μη αναστρέψιμη οντότητα [18,22].

2.2 Αγγειακή αναδιοργάνωση στην εξελισσόμενη ηπατική ίνωση - ανάπτυξη πυλαίας υπέρτασης

2.2.1 Τριχοειδοποίηση των κολποειδών και δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων

Όπως έχει ήδη αναφερθεί με την έναρξη της διαδικασίας της ίνωσης τα κολποειδή μετατρέπονται σε χώρους με τριχοειδικά χαρακτηριστικά λόγω της απώλειας των θυρίδων των ενδοθηλιακών κυττάρων και της εμφάνισης βασικής μεμβράνης στο χώρο του Disse από εναπόθεση κολλαγόνου τύπου IV. Τα ανωτέρω έχουν σαν αποτέλεσμα τη διαταραχή της ανταλλαγής ουσιών μεταξύ του ενδοκολποειδικού χώρου και των ηπατοκυττάρων. Παράλληλα όμως η περικολποειδική ίνωση προκαλεί συμπίεση των κολποειδών με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκολποειδικής πίεσεως και συνεπώς την εμφάνιση πυλαίας υπέρτασεως. Ταυτόχρονα, από τα δυσλειτουργούντα ενδοθηλιακά κύτταρα των κολποειδών παράγονται

αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες (προσταγλανδίνες, ενδοθηλίνη-1, θρομβοξάνη A2, αγγειοτενσίνη II) και ελαττώνεται αντίστοιχα η παραγωγή αγγειοδιασταλτικών παραγόντων όπως το μονοξείδιο του αζώτου (nitric oxide [NO]) [23,24]. Στις αρχές της δεκαετίας του 90 παρατηρήθηκε ότι το NO ρυθμίζει την ενδοηπατική αγγειακή αντίσταση στο φυσιολογικό ήπαρ [25]. Πιο συγκεκριμένα το NO προάγει την απενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων συμβάλλοντας στη διατήρηση της φυσιολογικής ενδοηπατικής κυκλοφορίας [26]. Η διαταραχή λοιπόν που παρατηρείται ενδοηπατικώς στην ισορροπία μεταξύ αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών παραγόντων προκαλεί τη σύσπαση των μυοϊνοβλαστών και των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, με συνέπεια την αγγειοσύσπαση των κολποειδών και την περαιτέρω αύξηση της πυλαίας υπέρτασης [27]. Ο ρόλος της μείωσης του ενδοηπατικού NO στην επιδείνωση της πυλαίας υπέρτασης έχει διαφανεί και σε *in vitro* μελέτες των ηπατικών αστεροειδών κυττάρων, όπου έχει αναδειχθεί πως η εξωγενής χορήγηση NO εμποδίζει την επαγόμενη από την ενδοθηλίνη-1 αγγειοσύσπαση, ενώ μειώνει και την παραγωγή mRNA του τύπου I κολλαγόνου συντελώντας στη μειωμένη παραγωγή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας [28,29].

2.2.2 Αγγειογένεση και ανάπτυξη αρτηριοφλεβικών και πυλαιοφλεβικών αναστομώνσεων

Αγγειογένεση παρατηρείται στο ηπατικό παρέγχυμα κατά τη διαδικασία της ηπατικής αναγέννησης. Η διαδικασία προάγεται από την έκλυση αυξητικών παραγόντων (VEGF, PDGF κ.α) και την ταυτόχρονη έκφραση υποδοχέων των αυξητικών αυτών παραγόντων (κυρίως VEGF-R2). Το κύριο ερέθισμα για την έναρξη της διαδικασίας της αγγειογένεσης είναι η ιστική ισχαιμία και υποξυγοναιμία. Η ιστική υποξία διεγείρει μεταγραφικούς παράγοντες όπως ο HIF-1, με αποτέλεσμα την έναρξη της διαδικασίας αγγειογένεσης. Σε μη υποξικές καταστάσεις κύριο ερέθισμα αγγειογένεσης αποτελεί η φλεγμονή [30]. Αποτέλεσμα των παραπάνω φαινομένων είναι η δημιουργία τριχοειδικών συστημάτων σε φλεγμαίνοντα πυλαία διαστήματα και γύρω από ηπατικούς όζους. Επίσης εμφανίζονται αρτηριοφλεβικές και πυλαιοφλεβικές αναστομώσεις μεταξύ μικρού μεγέθους αγγειακών κλάδων. Συνεπώς το αίμα της ηπατικής αρτηρίας και της πυλαίας φλέβας διοχετεύεται στις ηπατικές φλέβες μέσω

των άνω καναλιών ταχείας κυκλοφορίας, παρακάμπτοντας το ηπατικό παρέγχυμα στο οποίο επικρατούν αυξημένες πιέσεις λόγω των αυξημένων κολποειδικών αντιστάσεων. Καθώς η ίνωση εξελίσσεται σε κίρρωση, το μέγιστο της αιματικής ροής πραγματοποιείται μέσω αγγειακών αναστομώνσεων και το μεγαλύτερο μέρος του ηπατικού παρεγχύματος παραμένει χωρίς ουσιώδη αιμάτωση, με αποτέλεσμα την επιδείνωση της παρεγχυματικής βλάβης [31]. Προφανώς αυτός είναι και ένας από τους λόγους, που μετά από ένα κρίσιμο σημείο ηπατικής βλάβης, η διαδικασία της ίνωσης και της καταστροφής της ηπατικής αρχιτεκτονικής επιδεινώνεται ακόμα και μετά την άρση του αρχικού βλαπτικού παράγοντα.

2.2.3 Ενδοηπατικές αγγειακές θρομβώσεις

Στην ανάπτυξη και εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης σε κίρρωση του ήπατος έχει ενοχοποιηθεί επίσης η θρόμβωση των μικρών πυλαίων και ηπατικών φλεβιδίων, γεγονός που ευνοεί την περαιτέρω αύξηση της αγγειακής αντίστασης και την επιδείνωση της πυλαίας υπέρτασης [32].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΚΙΡΡΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Κίρρωση σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας είναι η κατάσταση του ήπατος που χαρακτηρίζεται από διάχυτη ίνωση και διαταραχή της φυσιολογικής λοβιακής αρχιτεκτονικής, με σχηματισμό δομικά ανώμαλων παρεγχυματικών όζων [1]. Απαραίτητα ιστολογικά στοιχεία της ηπατικής κίρρωσεως είναι ο σχηματισμός λεπτών ή ευρέων ινωδών διαφραγματίων και η δημιουργία παρεγχυματικών όζων που προέρχονται από την αναγέννηση νησίδων παρεγχύματος που βρίσκονται εγκλωβισμένα ανάμεσα στα ινώδη διαφραγμάτια. Το τελικό αποτέλεσμα των ανωτέρω διεργασιών είναι η διάχυτη διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ηπατικού παρεγχύματος [1,2].

3.1 Σπλαγχνική αρτηριακή αγγειοδιαστολή

3.1.1 Παθοφυσιολογία

Σε αντίθεση με τη μειωμένη παραγωγή αγγειοδιασταλτικών ουσιών στον ενδοηπατικό χώρο από τα δυσλειτουργούντα ενδοθηλιακά κύτταρα και συνεπώς την πρόκληση ενδοηπατικής αγγειοσύσπασης, στη συστηματική αρτηριακή και σπλαγχνική κυκλοφορία παρατηρείται συστηματική και σπλαγχνική αγγειοδιαστολή λόγω αυξημένης παραγωγής NO [33]. Φαίνεται ότι η βαρύτητα της πυλαίας υπέρτασης αποτελεί εκλυτικό παράγοντα ενεργοποίησης της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO στη σπλαγχνική κυκλοφορία, μέσω της οποίας προάγεται η αυξημένη παραγωγή NO στο σπλαγχνικό αγγειακό δίκτυο [34]. Πέρα από το NO, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και ο ενδοθηλιακός αγγειακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), του οποίου η παραγωγή προάγεται από την παρουσία πυλαίας υπερτάσεως όπως συμβαίνει και με την ενδοθηλιακή συνθετάση του NO [35]. Άλλοι παράγοντες που συντελούν στη σπλαγχνική αγγειοδιαστολή είναι το μονοξείδιο του άνθρακα (CO) [36], η προστακυκλίνη [37] και το σύστημα των ενδοκανναβινοειδών, που περιλαμβάνει την ανανταμίδη και τη 2-αραχιδονυλγλυκερόλη που δρουν μέσω δύο υποδοχέων τους, τον CB1 και τον CB2. Έχει αναδειχθεί ότι η ενεργοποίηση των CB1 υποδοχέων στο σπλαγχνικό αγγειακό δίκτυο προκαλεί σπλαγχνική αγγειοδιαστολή [38], ενώ η χρήση αναστολέων των υποδοχέων αυτών οδηγεί στην αναστολή της

διαδικασίας της ηπατικής ίνωσης [39]. Βάσει του νόμου του Ωμ, η πίεση στην πυλαία φλέβα εξαρτάται τόσο από την αγγειακή αντίσταση, όσο και από την αιματική ροή εντός αυτής. Συνεπώς η σπλαγχνική αγγειοδιαστολή και η αύξηση της αιμάτωσης των σπλάγχνων, οδηγεί στην αυξημένη αιματική ροή εντός της πυλαίας φλέβας μια και υπάρχει πλέον αυξημένη αιματική επιστροφή διαμέσω αυτής. Η ανωτέρω διαδικασία οδηγεί στην περαιτέρω επιδείνωση της πυλαίας υπέρτασης, μια και αυτή εξαρτάται τόσο από τις αντιστάσεις, όσο και από τη ροή εντός αυτής.

3.1.2 Υπερδυναμική κυκλοφορία

Ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός της υπερδυναμικής κυκλοφορίας στην κίρρωση είναι η σπλαγχνική αγγειοδιαστολή προκαλεί πτώση της αρτηριακής πίεσεως και πτώση του κυκλοφορούντος “δραστικού” αρτηριακού όγκου αίματος. Αυτό συνεπάγεται την αντανakλαστική ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, με σκοπό τη διατήρηση σταθερής αρτηριακής πίεσεως και σταθερής αιμοδυναμικής κυκλοφορίας. Στα αρχικά στάδια της κίρρωσεως όπου η πυλαία υπέρταση είναι ήπια, η σπλαγχνική αγγειοδιαστολή δεν είναι σοβαρού βαθμού και συνεπώς η αιμοδυναμική κυκλοφορία του ασθενούς παραμένει σταθερή μέσω μιας ήπιας ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που οδηγεί σε αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της καρδιακής παροχής [41]. Σε πιο προχωρημένα όμως στάδια ηπατικής βλάβης, όπου η πυλαία υπέρταση είναι σοβαρότερη, προκαλείται μεγαλύτερου βαθμού σπλαγχνική αγγειοδιαστολή και συνεπώς μεγαλύτερη πτώση της αρτηριακής πίεσεως και του δραστικού όγκου αίματος [34]. Η κατάσταση αυτή δεν μπορεί πλέον να αντirroπηθεί από μια περαιτέρω αύξηση της ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Τα τελευταία μάλιστα χρόνια έχει διαφανεί ότι στα πιο προχωρημένα στάδια ηπατικής βλάβης δεν παρατηρείται περαιτέρω αύξηση της καρδιακής παροχής, όχι μόνο λόγω της αδυναμίας περαιτέρω ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, αλλά και λόγω συνυπάρχουσας καρδιακής δυσλειτουργίας [42,43]. Η καρδιακή αυτή δυσλειτουργία χαρακτηρίζεται με τον όρο “κίρρωτική μυοκαρδιοπάθεια” και η αιτιοπαθογένεια της αποτελεί αντικείμενο έρευνας τα τελευταία χρόνια [44]. Για να διατηρηθεί λοιπόν ο δραστικός όγκος αίματος, ενεργοποιείται το σύστημα ρενίνης-

αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, ενώ υπερεκκρίνεται και αντιδιουρητική ορμόνη [45,46]. Οι ανωτέρω αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες δεν είναι ικανοί να αναστείλουν τη δράση της πληθώρας αγγειοδιασταλτικών παραγόντων που κυκλοφορούν στο σπλαγχνικό αγγειακό δίκτυο του κίρρωτικού ασθενούς και συνεπώς δεν είναι δυνατό να αποκαταστήσουν τη δραστική υποογκαιμία [47]. Η αρτηριακή πίεση διατηρείται σε κάποιο βαθμό μέσω της αγγειοσυσπαστικής δράσης των ανωτέρω παραγόντων στο νεφρικό, εγκεφαλικό και ενδοηπατικό αγγειακό δίκτυο στα οποία η έκλυση NO είναι μειωμένη από τα εκεί ενδοθηλιακά κύτταρα [48,49]. Ο αγγειόσπασμος στα προσαγωγά νεφρικά αρτηρίδια προκαλεί μείωση της σπειραματικής διήθησης και προδιαθέτει στην εμφάνιση του ηπατονεφρικού συνδρόμου, ενώ η μέσω της αλδοστερόνης και της αντιδιουρητικής ορμόνης κατακράτηση νατρίου και νερού οδηγεί στη δημιουργία οιδημάτων και ασκίτη. Αντίστοιχα ο αγγειόσπασμος των εγκεφαλικών αγγείων διαδραματίζει ρόλο στην εγκατάσταση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας χωρίς φυσικά να αποτελεί το μόνο αιτιοπαθογενετικό μηχανισμό αυτής, ενώ ο αγγειόσπασμος των ηπατικών αγγείων επιτείνει την πυλαία υπέρταση.

3.2 Κλινικά ευρήματα

Οι περισσότεροι ασθενείς με αντιρροπούμενη νόσο θα είναι ασυμπτωματικοί. Τα πρώτα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν εύκολη κόπωση, αδυναμία, απώλεια όρεξης, ήπια ενοχλήματα στο δεξιό υποχόνδριο και απώλεια βάρους. Με την έναρξη της ρήξης αντιρρόπησης οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν εκδηλώσεις πυλαίας υπέρτασης όπως ασκίτης, περιφερικό οίδημα και ηπατική εγκεφαλοπάθεια και τελικά ίκτερο ως ένδειξη ηπατικής ανεπάρκειας [50,51]. Αναλυτική αναφορά στις εκδηλώσεις της πυλαίας υπέρτασης θα γίνει στη συνέχεια. Τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης σε ασθενείς με κίρρωση περιγράφονται στον **Πίνακα 1**.

3.3 Εργαστηριακά ευρήματα

Ο εργαστηριακός έλεγχος στην πρώιμη αντιρροπούμενη φάση μπορεί να είναι φυσιολογικός. Εργαστηριακά ευρήματα που θέτουν την υπόνοια της κίρρωσης σε ασθενείς με εκσεσημασμένη μακροχρόνια κατανάλωση αλκοόλ περιλαμβάνουν την

υπαλβουμιναιμία (<3.5g/dL), την θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων<150.000/μL) και την παράταση του χρόνου προθρομβίνης και του INR (International Normalized Ratio). Η υπαλβουμιναιμία και η παράταση του χρόνου προθρομβίνης και του INR οφείλονται σε συνθετικές διαταραχές του ήπατος λόγω της ηπατοκυτταρικής ανεπάρκειας. Η θρομβοπενία οφείλεται κυρίως στην σπληνομεγαλία λόγω της πυλαίας υπέρτασης καθώς και στην τοξική δράση του αλκοόλ στο μυελό των οστών. Εκτός από τη θρομβοπενία, η οποία είναι συνήθως πρώιμο εύρημα, θα επηρεαστούν προοδευτικά η ερυθρά και αργότερα η λευκή σειρά με εμφάνιση αναιμίας και στη συνέχεια λευκοπενίας. Επίσης, αναλόγως της βαρύτητας της κατανάλωσης αλκοόλ και της κίρρωσης μπορεί να παρατηρηθούν αύξηση των τρανσαμινασών με υπεροχή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, της γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης και της ολικής χολερυθρίνης [51,52].

Πίνακας 1. Ευρήματα υπέρ κίρρωσης στη φυσική εξέταση

Γενικά	Μυϊκή ατροφία , ίκτερος
Κεντρικό νευρικό σύστημα	Ασθηριξία, υπνηλία, σύγχυση
Κεφαλή	Ηπατική απόπνοια, διόγκωση παρωτίδων, κίτρινη χρώση των σκληρών χιτώνων του οφθαλμού και του βλεννογόνου στην υπογλώσσια περιοχή λόγω του ικτέρου, αραχνοειδή αιμαγγειώματα
Κορμός	Γυναικομαστία, αραχνοειδή αιμαγγειώματα, αραίωση τριχοφυΐας μασχάλης
Κοιλιά	Ασκίτης, κεφαλή μέδουσας, ηπατομεγαλία, αιμορροΐδες, σπληνομεγαλία
Χέρια και νύχια	Πληκτροδακτυλία, σύσπαση Dupuytren (ίνωση παλαμιαίας περιτονίας), παλαμιαίο ερύθημα, ατροφία θέναρος και οπισθέναρος, νύχια του Terry (λευκονυχία)
Ουροποιογεννητικό	Ατροφία όρχεων
Κάτω άκρα	Οίδημα, πετέχιες

3.4 Διάγνωση της κίρρωσης

Κάθε χρόνιο ηπατικό νόσημα μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση. Η αιτιολογία της κίρρωσης μπορεί να σχετίζεται με λοιμώξεις, τοξικούς παράγοντες, αυτοάνοσα νοσήματα, μεταβολικά νοσήματα, και χολαγγειακά νοσήματα (**Πίνακας 2**). Το συχνότερο αίτιο κίρρωσης παγκοσμίως είναι η υπερκατανάλωση αλκοόλ. Η τελευταία θα τεκμηριωθεί από αναφορές του ασθενούς και του περιβάλλοντος η μακροχρόνια κατανάλωση αλκοόλ, συνήθως >10-12 έτη. Ένα κοινώς αποδεκτό βιβλιογραφικά μέσο ημερήσιο όριο κατανάλωσης αλκοόλ που σχετίζεται με αλκοολική νόσο του ήπατος και προδιαθέτει μακροχρονίως στην εμφάνιση κίρρωσης είναι για >60g για τους άνδρες και >50g για τις γυναίκες [53]. Το επόμενο συχνότερο αίτιο κίρρωσης στο Δυτικό κόσμο είναι η χρόνια ηπατίτιδα C, ενώ στην Ασία και την Αφρική είναι η χρόνια ηπατίτιδα B.

Η οριστική διάγνωση της κίρρωσης του ήπατος ως τελικό στάδιο ίνωσης θα γίνει με διαδερμική βιοψία ήπατος [51,54]. Όταν η διαδερμική βιοψία δεν είναι εφικτή λόγω παρουσίας ασκίτη ή αιμορραγικής διάθεσης (παράταση χρόνου προθρομβίνης ή σημαντική θρομβοπενία) μπορεί να ληφθεί ηπατικός ιστός με διασφαγτική βιοψία σε κέντρα όπου υπάρχει αυτή η δυνατότητα. Η υποκείμενη νόσος στο κίρρωτικό ήπαρ είναι δυνατό να διαγνωστεί ιστολογικά μόνο εφόσον διατηρούνται τα παθολογικά της χαρακτηριστικά. Αυτό γιατί σε προχωρημένη κίρρωση τα ειδικά χαρακτηριστικά της νόσου συχνά εκλείπουν και η διάγνωση της κυρίας νόσου γίνεται είτε με την αναζήτηση κλινικοεργαστηριακών δεδομένων, είτε με την αναζήτηση δευτερευόντων ιστολογικών αλλοιώσεων, όπως για παράδειγμα περικολλοειδική ίνωση στη στεατοηπατίτιδα, χολαγγειοπενία και χρόνια χολόσταση στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση κ.λ.π.

Η κίρρωση διακρίνεται σε ενεργό ή ανενεργό ανάλογα με την παρουσία ή όχι νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας, ενώ βάσει των μορφολογικών κριτηρίων ταξινομείται σε μικροοζώδη, μεγαλοοζώδη, μικτού τύπου, μετανεκρωτική και ατελώς διαφραγματική. Η μικροοζώδης κίρρωση διακρίνεται από ομοιογενείς μικρού μεγέθους όζους ≤ 3 χιλ. Η μεγαλοοζώδης κίρρωση χαρακτηρίζεται από ποικίλου μεγέθους μεγαλύτερους όζους >3 χιλ, ενώ η παρουσία μικρού και μεγάλου μεγέθους όζων χαρακτηρίζει τη μικτού τύπου κίρρωση.

Πίνακας 2. Κλινικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα ενδεικτικά της αιτιολογίας της κίρρωσης

Αιτιολογία	Χαρακτηριστικά και παράγοντες κινδύνου	Εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα
Αλκοολική νόσος του ήπατος	Έλεγχος για διαταραχή χρήσης αλκοόλ, ιστορικό σημαντικής κατανάλωσης αλκοόλ (>60g/ημέρα για τους άνδρες και >50g/ημέρα) για τις γυναίκες	Τιμές ασπαρτικής αμινοτρασφεράση/τιμές αλανίνης αμινοτρασφεράσης >2 στο 70% των ασθενών, αύξηση γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάσης, αύξηση μέσου όγκου ερυθρών αιμοσφαιρίων
Χρόνια ηπατίτιδα Β	Γέννηση σε ενδημικές χώρες	Αντιγόνο επιφανείας (HBsAg) Αντίσωμα έναντι αντιγόνου του πυρήνα (anti-core) Ανίχνευση DNA του ιού
Χρόνια ηπατίτιδα C	Γέννηση 1945-1965, χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών, μετάγγιση αίματος πριν το 1990, δερματοστιξία	Αντίσωμα έναντι του ιού της ηπατίτιδας C Ανίχνευση RNA του ιού
Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος	Παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης, στεατοηπατίτιδα	Λιπώδες ήπαρ στην απεικόνιση, βιοψία ήπατος, αποκλεισμός άλλων αιτιών στεάτωσης ήπατος
Αυτοάνοση ηπατίτιδα	Νέες και μέσης ηλικίας γυναίκες	Αντιπυρηνικά αντισώματα ή/και αντισώματα έναντι των λείων μυϊκών ινών σε τίτλο $\geq 1:80$, αύξηση ανοσοσφαιρίνης G >1.5 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου
Πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα	Μέσης ηλικίας γυναίκες, συνυπάρχει συχνά σύνδρομο Sjogren, 10% συνυπάρχει αυτοάνοση ηπατίτιδα	Χολόσταση, αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης, θετικά αντιμιτοχονδριακά αντισώματα
Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα	Μέσης ηλικίας άνδρες, συχνά φλεγμονώδης νόσος του εντέρου	Χολόσταση, αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης, αντισώματα έναντι ουδετερόφιλων στο 70%, μαγνητική χολαγιογραφία
Αιμοχρωμάτωση	Αυτόσωμη υπολειπόμενη νόσος	Ferritin $\geq 250-300\text{ng/mL}$, κορεσμός τρανσφερίνης >45%, γενετική ανάλυση
Νόσος Wilson	Αυτόσωμη υπολειπόμενη νόσος, ηλικία <40 ετών με χρόνια ηπατοπάθεια/λιπώδες ήπαρ, δακτύλιοι Kayser-Fleischer	Μειωμένη σερουλοπλασμίνη ορού, αύξηση χαλκού ορού και ούρων, βιοψία ήπατος, γενετική ανάλυση
Έλλειψη α1 αντιθρυψίνης	Αυτόσωμη υπολειπόμενη νόσος, πνευμονικό εμφύσημα	Μειωμένη α1 αντιθρυψίνη ορού, γενετική ανάλυση

Η μικροοζώδης κίρρωση είναι αποτέλεσμα ομοιογενούς προσβολής του ήπατος, όπως για παράδειγμα συμβαίνει στα μεταβολικά νοσήματα και στην κίρρωση από επίδραση τοξικών παραγόντων. Αντίθετα στη μεγαλοοζώδη και τη μικτού τύπου κίρρωση η προσβολή του ήπατος είναι ανομοιογενής (π.χ ιογενής και αυτοάνοση ηπατίτιδα). Η μετανεκρωτική κίρρωση χαρακτηρίζεται από εκτεταμένες περιοχές ουλοποίησης και είναι αποτέλεσμα υπομαζικής ηπατικής νέκρωσης και αδυναμίας αποκατάστασης της ηπατικής μάζας συνήθως μετά από οξεία κεραυνοβόλο ηπατίτιδα. Τέλος η ατελώς διαφραγματική κίρρωση μπορεί να θεωρηθεί ως τύπος αντιρροπούμενης μεγαλοοζώδους κίρρωσης που χαρακτηρίζεται από λεπτά και ατελή ινώδη διαφραγμάτια, ανώμαλη παρεγχυματική αρχιτεκτονική και διαταραχή της κυκλοφορίας και φαίνεται να αποτελεί συνέπεια μερικής υποστροφής εγκατεστημένης κίρρωσης [55]. Στον ηπατικό ιστό αναγνωρίζεται το ποσοστό της ίνωσης και βαθμολογείται από 0 έως 4 σύμφωνα με το METAVIR scoring system **(Πίνακας 3)** με το 4 να αντιστοιχεί στην κίρρωση. Ωστόσο, η βιοψία ήπατος δεν είναι αναγκαία στις περισσότερες περιπτώσεις αλκοολικής κίρρωσης και πραγματοποιείται όταν υπάρχει διαγνωστική αμφιβολία ή σε ασθενείς που συμμετέχουν σε προοπτικές κλινικές μελέτες.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η διάγνωση της κίρρωσης θα βασιστεί στα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω σε συνδυασμό με τα απεικονιστικά και τα ενδοσκοπικά ευρήματα. Ο υπέρηχος κοιλίας μπορεί να αναδείξει ευρήματα συμβατά με κίρρωση του ήπατος (ηπατικοί όζοι, διόγκωση κερκοφόρου λοβού, σπληνομεγαλία, παράπλευρο δίκτυο, ασκίτης) αλλά η ευαισθησία του είναι χαμηλή (40-57%) [56,57]. Αντιθέτως η αξονική τομογραφία παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία στη διάγνωση της κίρρωσης που φτάνει το 90% [58]. Οι απεικονιστικές εξετάσεις μπορούν επίσης να εκτιμήσουν την παρουσία ηπατοκυτταρικού καρκίνου.

Ένα σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο το οποίο είναι διαθέσιμο τα τελευταία έτη για την εκτίμηση του βαθμού της ίνωσης και τη διάγνωση της κίρρωσης είναι η ηπατική ελαστογραφία η οποία έχει αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό την βιοψία ήπατος.

Πίνακας 3. Βαρύτητα ίνωσης σύμφωνα με το METAVIR scoring system και τις τιμές ηπατικής σκληρίας στην υπερηχογραφική ελαστογραφία

	Βιοψία ήπατος	Ελαστογραφία ήπατος
F0	Καμία ίνωση	<7 kPa
F1	Ήπια ίνωση – ίνωση περιαγγειακή χωρίς παρουσία διαφραγματίων	7-8.1 kPa
F2	Μέτρια ίνωση - ίνωση περιαγγειακή και παρουσία λίγων διαφραγματίων (γεφυροποιός ίνωση)	8.2-9.6 kPa
F3	Σοβαρή ίνωση με πολυάριθμα διαφραγμάτια χωρίς κίρρωση	9.7-13.5 kPa
F4	Κίρρωση	>13.5 kPa

Πρόκειται για μία υπερηχογραφική τεχνική με μία εξειδικευμένη κεφαλή (Fibro-Scan) που εκτιμά τη σκληρία (ακαμψία) του ηπατικού παρεγχύματος σε μονάδες kilopascals (kPa) μέσω της ταχύτητας μετάδοσης χαμηλής συχνότητας διατμητικών κυμάτων διαμέσου του ηπατικού παρεγχύματος. Η διάρκεια της εξέτασης είναι 5-10 λεπτά και μπορεί να πραγματοποιηθεί σε εξωτερική βάση [51,54]. Σε μία μετανάλυση 10.000 ασθενών η ευαισθησία και η ειδικότητα της ηπατικής ελαστογραφίας στην διάγνωση της ίνωσης και της κίρρωσης ήταν 81% και 88% αντίστοιχα ενώ είναι ακριβής στον αποκλεισμό της κίρρωσης (αρνητική προγνωστική αξία >90%) [87]. Μία πρόσφατη μεγάλη μετα-ανάλυση 14 μελετών ανέδειξε το όριο των 13.5kPa πάνω από το οποίο εκτιμάται ότι ο ασθενής έχει κίρρωση. Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι η διαγνωστική αξία της ηπατικής ελαστογραφίας ήταν εφάμιλλη της βιοψίας ήπατος [60]. Στον **Πίνακα 3** φαίνονται οι ελαστογραφικές τιμές της ηπατικής σκληρίας που αντιστοιχούν στα στάδια ηπατικής ίνωσης με βάση το METAVIR scoring system [60]. Η ηπατική ελαστογραφία δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται στην φάση της οξείας ηπατικής φλεγμονής γιατί μπορεί να υπερεκτιμήσει την παρουσία κίρρωσης [61].

Τα ενδοσκοπικά ευρήματα που συνηγορούν για την παρουσία πυλαίας υπέρτασης είναι το οίδημα του βλεννογόνου του στομάχου (πυλαία υπερτασική γαστροπάθεια) και οι κίρσοι του οισοφάγου και του στομάχου. Η γαστροσκόπηση πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς στους οποίους τα υπόλοιπα ευρήματα συνηγορούν υπέρ της παρουσίας κίρρωσεως [50,54]. Η παρουσία κίρσων είναι πλέον πιθανή σε ασθενείς με τιμές $>20\text{kPa}$ στην ελαστογραφία ήπατος και αριθμό αιμοπεταλίων $<150.000/\text{mm}^3$. Επαναληπτική ενδοσκόπηση πρέπει να γίνεται κάθε 2-3 έτη σε απουσία κίρσων και ετησίως όταν υπάρχουν κίρσοι [61].

3.5 Εκτίμηση της βαρύτητας και της πρόγνωσης της κίρρωσης

Για την εκτίμηση της βαρύτητας της κίρρωσης χρησιμοποιούνται συστήματα διαβάθμισης όπως είναι τα Child-Pugh και MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Για την εκτίμηση των Child-Pugh βαθμολόγησης και κατάταξης εκτιμώνται οι εξής παράγοντες: ασκίτης, εγκεφαλοπάθεια, αλβουμίνη ορού, χολερυθρίνη ορού και INR (<https://www.mdcalc.com/child-pugh-score-cirrhosis-mortality>) όπως φαίνεται στον **Πίνακα 4**. Ανάλογα με την βαθμολογία που θα συγκεντρωθεί ο ασθενής θα ταξινομηθεί ως Child-Pugh A (5-6 βαθμοί), Child-Pugh B (7-9 βαθμοί) και Child-Pugh C (10-15 βαθμοί). Η Child-Pugh A κατάταξη αντιπροσωπεύει συνήθως την πρώιμη κίρρωση ενώ η Child-Pugh B και C την προχωρημένη ηπατική νόσο. Η αύξηση στην κατάταξη κατά Child-Pugh σχετίζεται με υψηλότερη θνητότητα. Το MELD (<https://www.mdcalc.com/meld-score-model-end-stage-liver-disease-12-older>) είναι ένας λογαριθμικός τύπος που συνυπολογίζει την ολική χολερυθρίνη ορού, την κρεατινίνη ορού και το INR. Το εύρος της βαθμολόγησης κατά MELD είναι 6-40. Όταν η βαθμολογία είναι >12 συνδυάζεται με περισσότερες επιπλοκές της κίρρωσεως και υψηλότερη θνητότητα [54].

Πίνακας 4. Βαθμολόγηση και κατάταξη κατά Child-Pugh

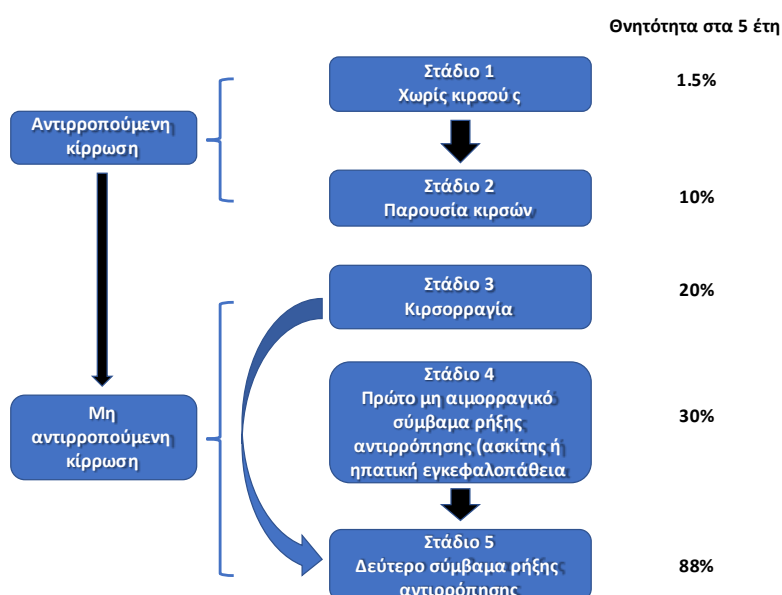
Παράμετρος	Βαθμοί		
	1	2	3
Ολική χολερυθρίνη ορού (mg/dl)	<2	2-3	>3
Αλβουμίνη ορού (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Ασκίτης	Όχι	1 ^{ου} βαθμού ή υποχωρεί με τη θεραπεία	2 ^{ου} /3 ^{ου} βαθμού ή ανθεκτικός
Ηπατική εγκεφαλοπάθεια	Όχι	1 ^{ου} /2 ^{ου} βαθμού ή υποχωρεί με τη θεραπεία	3 ^{ου} /4 ^{ου} βαθμού ή δεν υποχωρεί με τη θεραπεία
Βαθμοί 5-6: Child-Pugh A Βαθμοί 7-9: Child-Pugh B Βαθμοί 10-15: Child-Pugh C			

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ ΗΠΑΤΟΣ

4.1 Ρήξη αντιρρόπησης και κλινική σταδιοποίηση της κίρρωσης

Αντιρροπούμενη ορίζεται η κίρρωση που δεν συνοδεύεται από συμβάματα ρήξης αντιρρόπησης, δηλαδή μείζονες επιπλοκές της πυλαίας υπερτάσεως όπως είναι ο ασκίτης, η εγκεφαλοπάθεια και η κίρσορραγία [50,54]. Η παρουσία των ανωτέρω συμβαμάτων ορίζει την παρουσία μη αντιρροπούμενης κίρρωσης. Η ύπαρξη γαστροοισοφαγικών κισών μόνο δεν σημαίνει ρήξη της αντιρρόπησης. Η κίρρωση κατηγοριοποιείται περαιτέρω σε στάδια ανάλογα με το είδος και τον αριθμό των επεισοδίων ρήξης αντιρρόπησης σύμφωνα με την τρέχουσα προτεινόμενη σταδιοποίηση του D' Amico et al βάσει μιας πολυκεντρικής αναδρομικής μελέτης που διεξήχθη σε 5 Ευρωπαϊκές χώρες και που συμπεριέλαβε 2308 ασθενείς [62]. Τα πρώτα 2 στάδια χαρακτηρίζουν τους ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και τα άλλα 3 στάδια τους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Η σημασία της διάκρισης των κλινικών αυτών σταδίων έγκειται στο γεγονός ότι κάθε επόμενο στάδιο να συνοδεύεται από υψηλότερη θνητότητα [62] (Εικόνα 3).

Εικόνα 3. Τρέχουσα κλινική σταδιοποίηση της κίρρωσης (οποιασδήποτε αιτιολογίας)



Η ρήξη αντιρρόπησης είναι απαραίτητη προϋπόθεση για εγγραφεί ένας ασθενής με κίρρωση στη λίστα μεταμόσχευσης ήπατος σε συνδυασμό με MELD score >15. Ειδικά για τους ασθενείς με κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας απαιτείται επιπλέον διακοπή της κατανάλωσης αλκοόλ για τουλάχιστο 6 μήνες. Εάν ο ασθενής είναι τάξης Child-Pugh C πιθανώς το μεταμοσχευτικό κέντρο να θεωρήσει αρκετό ένα διάστημα 3 μηνών δεδομένου του χαμηλού προσδόκιμου επιβίωσης [50,54].

4.2 Αντιρροπούμενη κίρρωση

4.2.1 Στάδιο 1: Απουσία οισοφαγικών κισρών

Τριακόσιοι σαράντα επτά ασθενείς βρίσκονταν σε αυτό το στάδιο κατά τη διάγνωση της ηπατικής τους νόσου [62]. Οι ασθενείς αυτοί στα επόμενα 5 έτη παρακολούθησης, ανέπτυξαν κισσούς οισοφάγου σε ποσοστό 16%, ασκίτη σε ποσοστό 13%, επεισόδια κισσορραγίας στο 3%, ενώ το 7% αυτών απεβίωσε.

4.2.2 Στάδιο 2: Παρουσία κισρών οισοφάγου

Τριακόσιοι εβδομήντα τέσσερις ασθενείς παρουσίαζαν κισσούς οισοφάγου χωρίς άλλες επιπλοκές όταν ξεκίνησε η μελέτη [62]. Στην 5ετία, το 25% αυτών ανέπτυξε ασκίτη, το 10% αιμορράγησε από κισσορραγία και το 8% απεβίωσε. Τα στοιχεία αυτά φανερώνουν πόσο επιδεινώνεται η πρόγνωση των κίρρωτικών ασθενών από τη στιγμή που θα εμφανίσουν κισσούς οισοφάγου.

4.3 Μη αντιρροπούμενη κίρρωση

4.3.1 Στάδιο 3: Κισσορραγία χωρίς την παρουσία ασκίτη

Τριακόσιοι ενενήντα ασθενείς ήταν σε αυτό το στάδιο κατά την έναρξη της μελέτης [62]. Το 36% αυτών παρουσίασε ασκίτη στην 5ετία, ενώ ένα ποσοστό 19% από τους ασθενείς απεβίωσε μέσα σε αυτό το διάστημα.

4.3.2 Στάδιο 4: Ασκίτης χωρίς κίρρωση

Από τους 1197 ασθενείς που βρίσκονταν σε αυτό το στάδιο, το 17% παρουσίασε επεισόδια κίρρωσης μέσα στα επόμενα 5 έτη, ενώ η θνητότητα για το ίδιο διάστημα άγγιζε το 45% [62]. Επειδή η ηπατική εγκεφαλοπάθεια και η ανάπτυξη καρκίνου είναι πολύ σπάνια πριν την εμφάνιση ασκίτη, ενώ άπαξ και εμφανιστούν η επιβίωση είναι παρόμοια με αυτή που έχουν οι ασθενείς λόγω του ασκίτη και μόνο, γι' αυτό οι ασθενείς που εμφανίζουν ηπατική εγκεφαλοπάθεια ή καρκίνο πριν την ανάπτυξη ασκίτη, εντάσσονται και αυτοί στο στάδιο 4.

4.3.3 Στάδιο 5: Ασκίτης και κίρρωση

Σε αυτό το στάδιο συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που αιμορράγησαν μετά την ανάπτυξη ασκίτη ή αυτοί που ανέπτυξαν ασκίτη ενώ είχαν στο παρελθόν επεισόδια κίρρωσης [62]. Η 5ετής επιβίωση αυτών των 404 ασθενών ήταν 56%. Δείκτες πρόγνωσης για κίνδυνο μετάπτωσης σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση Παρ' όλο που η ρήξη της αντιρρόπησης αλλάζει με δραματικό τρόπο την πρόγνωση των ασθενών, δεν υπάρχουν έως σήμερα στοιχεία που να προδίδουν την έξοδο αυτού του γεγονότος, που η πιθανότητά του να συμβεί αυξάνει κατά 5% ανά έτος. Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη φάνηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες ρήξης της αντιρρόπησης, τα επίπεδα αλβουμίνης στον ορό, η HVP, το MELD score [63] και το BMI των ασθενών [64]. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς με HVP > 10 mmHg είχαν 4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ρήξη της αντιρρόπησης, σε σχέση με αυτούς που είχαν HVP < 10 mmHg, ενώ αυτοί με BMI > 30 είχαν 3πλάσιο κίνδυνο σε σχέση με αυτούς που είχαν φυσιολογικό σωματικό βάρος. Άλλοι δείκτες, όπως το Child-Pugh score, ο αριθμός των αιμοπεταλίων και ο λόγος AST/ALT, αν και σχετίζονται με την πρόγνωση των ασθενών με κίρρωση ήπατος, δεν έχει αναδειχθεί μέσα από μελέτες ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εντόπιση εκείνων των ασθενών που θα παρουσιάσουν μελλοντική ρήξη της αντιρρόπησης.

4.4 Προδιαθεσικοί παράγοντες επιβίωσης

Σε μια συστηματική ανασκόπηση 118 μελετών, ανευρέθηκαν ότι οι παράγοντες που προδιαθέτουν σε πτωχή έκβαση των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση, είναι τα υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης στον ορό, τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης, ο αριθμός των αιμοπεταλίων, το μέγεθος του σπληνός και η παρουσία κισών οισοφάγου [65]. Στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, η υψηλή κρεατινίνη, το υψηλό Child-Pugh score, η εμφάνιση εγκεφαλοπάθειας, η κισσορραγία και η ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου, αυξάνουν τη θνητότητα τους.

4.5 Πρόγνωση ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο

Τα ποσοστά εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου είναι 15-17% στην 5ετία [66]. Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε στάδιο της ηπατικής κίρρωσης και στην περίπτωση αυτή η επιβίωση εξαρτάται πρωτίστως από τη σοβαρότητα της ηπατικής κίρρωσης και το βαθμό της πυλαίας υπέρτασης [67-69]. Όντως σε μια πολυκεντρική μελέτη, φάνηκε πως η μέση επιβίωση ασθενών με ηπατοκυτταρικού καρκίνου και κισσούς οισοφάγου ήταν περίπου 24 μήνες, σε αντίθεση με την επιβίωση των ασθενών χωρίς κισσούς που έφτανε τους 36 μήνες [70]. Σε αυτή τη μελέτη, όταν το ηπατοκυτταρικού καρκίνου αναπτυσσόταν πριν τη ρήξη της αντιρρόπησης, η μέση επιβίωση προσέγγιζε τους 24 μήνες, συγκρινόμενη με τους μόλις 12 μήνες των ασθενών που εμφάνιζαν ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε έδαφος μη αντιρροπούμενης κίρρωσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΚΥΡΙΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΡΗΞΗΣ ΑΝΤΙΡΡΟΠΗΣΗΣ

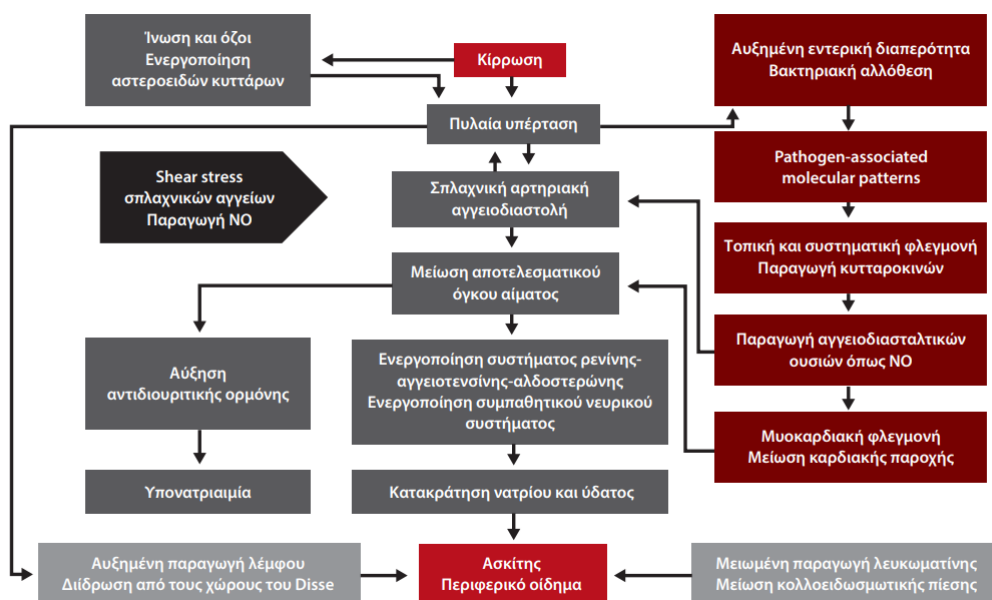
5.1 Ασκίτης

Ο ασκίτης είναι η συλλογή υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Υπάρχουν τρεις βαθμοί βαρύτητας της ασκίτικης συλλογής. Ο πρώτος βαθμός αφορά τον ασκίτη ο οποίος δεν ανιχνεύεται κλινικά αλλά μόνο υπερηχογραφικά. Αυτό συμβαίνει όταν η ασκίτικη συλλογή είναι <1500-1000ml ανάλογα με το σωματότυπο του ασθενούς. Ο δεύτερος και τρίτος βαθμός αφορούν τον κλινικά εμφανή ασκίτη με τον τρίτο βαθμό να αντιπροσωπεύει τον ασκίτη υπό τάση [50]. Σε κάθε κλινικά εμφανή ασκίτη θα πρέπει να πραγματοποιείται διαγνωστική παρακέντηση. Η διαγνωστική παρακέντηση εκτός των άλλων θα δώσει πληροφορίες για την αλβουμίνη και τις ολικές πρωτεΐνες του ασκίτικού υγρού. Όταν η τιμή της κλίσης αλβουμίνης (αλβουμίνη ορού μείον την αλβουμίνη του ασκίτικού υγρού) είναι >1.1 υποδηλώνει ασκίτη οφειλόμενο σε πυλαία υπέρτασης [50]. Επίπεδα ολικών πρωτεϊνών στο ασκίτικό υγρό <1.5g/dL σχετίζονται με χαμηλή συγκέντρωση οψωνινών. Αυτό συνεπάγεται μειωμένη ικανότητα για φαγοκυττάρωση και ευπάθεια του ασκίτικού υγρού σε βακτηριακές λοιμώξεις. Η διαγνωστική παρακέντηση θα δώσει επίσης πληροφορίες για την ύπαρξη λοίμωξης εντός του ασκίτικού υγρού που ορίζεται ως αυτόματη βακτηριδιακή περιτονίτιδα.

Παθογενετικά στη δημιουργία του ασκίτη κομβικό ρόλο παίζει η σπλαγχνική αρτηριακή αγγειοδιαστολή (**Εικόνα 4**) η οποία ευθύνεται για τις αιμοδυναμικές διαταραχές της κίρρωσης και συμβάλλει στην δημιουργία της πυλαίας υπέρτασης και της υπερδυναμικής κυκλοφορίας [71]. Η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην δημιουργία της σπλαγχνικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής [72]. Στην κίρρωση συμβαίνει εντερική βακτηριακή υπερανάπτυξη και λόγω του οιδήματος του εντερικού βλεννογόνου βακτηρίδια του εντέρου και τμήματα του περιβλήματος τους που αποκαλούνται λιποπολυσακχαρίδιο ή ενδοτοξίνη περνούν στην πυλαία κυκλοφορία. Ωστόσο, το βακτηριακό φορτίο που φτάνει αιματογενώς στο ήπαρ δεν καθαίρεται επαρκώς από τα κύτταρα του Kupffer λόγω της ηπατικής δυσπραγίας. Ένα σημαντικό μέρος του βακτηριακού φορτίου θα παρακάμψει το ήπαρ περνώντας κατευθείαν στη συστηματική κυκλοφορία μέσω του παράπλευρου δικτύου. Η συστηματική ενδοτοξιναιμία διεγείρει ένα καταρράκτη παραγωγής κυτταροκινών οι

οποίες διεγείρουν την συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου. Τα αυξημένα επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου σε συνδυασμό με τους φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές προκαλούν σπλαγχνική αρτηριακή αγγειοδιαστολή. Η αρτηριακή αγγειοδιαστολή ακολούθως δημιουργεί συνθήκες λειτουργικής υποογκαιμίας με ενεργοποίηση νευροορμονικών μηχανισμών, αρχικά το σύστημα ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα τα οποία προκαλούν νεφρική κατακράτηση νατρίου και ύδατος μέσω της αλδοστερόνης και της νοραδρεναλίνης, αντίστοιχα.

Εικόνα 4. Παθογένεση του ασκίτη στην κίρρωση



Στα προχωρημένα στάδια της κίρρωσης διεγείρεται και η αντιδιουρητική ορμόνη με εντονότερη κατακράτηση ύδατος η οποία ευθύνεται για την υπονατριαιμία που παρατηρείται συχνά στην κίρρωση παρά τη σημαντική κατακράτηση νατρίου. Αυτή η συνεχής κατακράτηση νατρίου και ύδατος ευθύνεται κατά κύριο λόγο για τη δημιουργία ασκίτη και περιφερικών οιδημάτων. Η αυξημένη υδροστατική πίεση της πυλαίας κυκλοφορίας λόγω των αυξημένων ενδοηπατικών αντιστάσεων και η μειωμένη κολλοειδωσμοτική πίεση λόγω της υποαλβουμιναιμίας συμβάλλουν επίσης στην οιδηματώδη κατάσταση της κίρρωσης [71,72]. Για την αντιμετώπιση του

ασκίτη πρώτου βαθμού δεν χρειάζεται ειδική θεραπεία πλην άναλου δίαιτας χωρίς ωστόσο να υπάρχουν σαφή δεδομένα. Η αντιμετώπιση του ασκίτη δευτέρου και τρίτου βαθμού περιγράφεται στους **Πίνακες 5 και 6**, αντίστοιχα και έχει ως βάση τη διουρητική θεραπεία.

5.2 Κιρσορραγία

Η ρήξη των γαστροοισοφαγικών κιρσών είναι μία σημαντική ρήξη αντιρρόπησης στον κιρρωτικό ασθενή με τη θνητότητα του κάθε επεισοδίου να είναι περίπου 15-25% στις 6 εβδομάδες. Υπάρχουν διάφοροι ορισμοί για την κιρσορραγία. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες Baveno V, η κιρσορραγία ορίζεται ως η αιμορραγία οισοφαγικού ή γαστρικού κιρσού τη στιγμή της ενδοσκόπησης ή η παρουσία μεγάλων οισοφαγικών κιρσών και αίματος στον στόμαχο χωρίς άλλη αναγνωρίσιμη αιτία αιμορραγίας **[73]**. Η Ασιατική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος έχει ορίσει την κιρσορραγία ως αιματέμεση εντός 24 ωρών από την παρουσίαση του ασθενούς και/ή συνεχιζόμενη μέλαινα με την τελευταία αιμορραγική κένωση εντός 24 ωρών σε ασθενή με πυλαία υπέρταση **[74]**.

Πρόληψη του πρώτου επεισοδίου κιρσορραγίας με χορήγηση β-αποκλειστή προπρανολόλη ή καρβεδιλόλη εφαρμόζεται σε κιρσούς μεσαίου και μεγάλου μεγέθους στην ενδοσκόπηση ή σε κιρσούς μικρού μεγέθους όταν έχουν ερυθρά στίγματα ή ο ασθενής είναι τάξης Child-Pugh C. Εναλλακτικά του β-αποκλειστή μπορεί να πραγματοποιηθεί ενδοσκοπική απολίνωση **[50,54]**. Το επεισόδιο της οξείας κιρσορραγίας πρέπει να αντιμετωπιστεί με άμεση χορήγηση των αγγειοσυσπαστικών παραγόντων τερλιπρεσσίνη ή σωματοστατίνη και ενδοσκόπηση εντός 12 ωρών. Ο αγγειοσυσπαστικός παράγοντας θα χορηγηθεί για 5 ημέρες ταυτόχρονα με αντιβίωση (κεφτριαξόνη ή νορφλοξασίνη) λόγω του υψηλού κινδύνου λοιμώξεων στην φάση της κιρσορραγίας. Για την πρόληψη του δεύτερου επεισοδίου κιρσορραγίας συστήνεται συνδυασμός απολίνωσης και β-αποκλειστή ενώ αν υπάρχει και επόμενο επεισόδιο συστήνεται διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt [TIPS]) **[73,74]**.

Πίνακας 5. Συστάσεις για την αντιμετώπιση του ασκίτη 2^{ου} βαθμού

Άναλος δίαιτα	• 80-120 mmol νατρίου (4,6-6,9 gr χλωριούχου νατρίου)
Πρώτο επεισόδιο	• Έναρξη σπιρονολακτόνης 100 mg • Προοδευτική αύξηση κατά 100 mg/72 ώρες έως μέγιστο 400 mg αν δεν υπάρχει ανταπόκριση
Μη ανταπόκριση στη σπιρονολακτόνη (μείωση σωματικού βάρους <2 kg/εβδομάδα) ή υπερκαλιαιμία	• Έναρξη φουροσεμίδης 40 mg • Προοδευτική αύξηση κατά 40 mg/72 ώρες έως μέγιστο 160 mg αν δεν υπάρχει ανταπόκριση
Χρόνιος ή υποτροπιάζων ασκίτης	• Ταυτόχρονη έναρξη σπιρονολακτόνης και φουροσεμίδης (θεραπευτικό σχήμα όπως ανωτέρω)
Μη ανταπόκριση στη φουροσεμίδα	• Διακοπή φουροσεμίδης • Έναρξη τορασεμίδης 20 mg και προοδευτική αύξηση κατά 20 mg/72 ώρες έως μέγιστο 60 mg αν δεν υπάρχει ανταπόκριση
Στόχοι διουρητικής θεραπείας	• Μείωση σωματικού βάρους έως 0,5 kg/ημέρα σε ασθενείς χωρίς περιφερικό οίδημα και έως 1 kg/ημέρα σε ασθενείς με περιφερικό οίδημα • Μείωση σωματικού βάρους >2 kg/εβδομάδα • Νάτριο/κάλιο ούρων (τυχαίο δείγμα) >1
Υψωση ασκίτη	Μείωση των διουρητικών στην ελάχιστη δυνατή δόση
Δεν ξεκινάμε διουρητική θεραπεία	• Πριν τη διόρθωση διαταραχών όπως: αιμορραγία, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια, διαταραχές του καλίου • Επίμονη ηπατική εγκεφαλοπάθεια • Ενεργός λοίμωξη
Διακοπή όλων των διουρητικών	• Σοβαρή υπονατρίαemia (<125-120 mmol/L) • Οξεία νεφρική βλάβη (κρεατινίνη ορού >2 mg/dl) • Επιδεινούμενη εγκεφαλοπάθεια • Σοβαρές μυϊκές κράμπες
Διακοπή φουροσεμίδης	Σοβαρή υποκαλιαιμία (<3 mmol/L)
Διακοπή σπιρονολακτόνης	• Σοβαρή υπερκαλιαιμία (>6 mmol/l) • Επώδυνη γυναικομαστία (αντικατάσταση με επλερερόνη)
Επώδυνες κράμπες	• Εγχύσεις αλβουμίνης • Βακλοφαίνη (10 mg, 1 έως 3 φορές/ημέρα) • Καρνιτίνη 1200 mg/ημέρα

Πίνακας 6. Συστάσεις για την αντιμετώπιση του ασκίτη 3^{ου} βαθμού

Άναλος δίαιτα	80-120 mmol νατρίου (4,6-6,9 gr χλωριούχου νατρίου)
Παρακέντηση μεγάλου όγκου (>5 L)	• Αρχική αντιμετώπιση εκλογής • Το ασκίτικό υγρό αφαιρείται όλο σε μία παρακέντηση • Η θρομβοπενία και η παράταση του INR δεν αποτελούν αντενδείξεις για την παρακέντηση • Μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη ή αυτόματη βακτηριδιακή περιτονίτιδα
Αλβουμίνη μετά την παρακέντηση	• Όταν αφαιρούνται >5 L ασκίτικού υγρού • 8 g/L αφαιρούμενου ασκίτικού υγρού • Σε παρακεντήσεις μικρού όγκου (<5L) κατά την κρίση του θεράποντα
Έναρξη διουρητικών	• Αμέσως μετά την παρακέντηση μεγάλου όγκου • Ταυτόχρονη έναρξη φουροσεμίδης-σπιρονολακτόνης • Αν ο ασθενής ήταν ήδη σε διουρητική αγωγή διπλασιάζουμε τη δόση

5.3 Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Η ηπατική εγκεφαλοπάθεια είναι συχνό σύμπτωμα ρήξης αντιρρόπησης στην διάρκεια της παρακολούθησης [75]. Η κλινική της βαρύτητα εκτιμάται με την κλίμακα West Haven (**Πίνακας 7**) σε 4 βαθμούς βαρύτητας με τον πρώτο βαθμό να αντιπροσωπεύει την υποκλινική εικόνα και τον τέταρτο βαθμό το κώμα. Μπορεί να εμφανίζεται οξέως υπό την επίδραση εκλυτικών παραγόντων (**Πίνακας 7**), εκ των οποίων συχνότεροι είναι η λοίμωξη και η αιμορραγία, είτε χρονίως (συνεχής ή με υποτροπές). Στην τελευταία περίπτωση διαταράσσεται σημαντικά η ποιότητα ζωής. Σημαντικό παθογενετικό ρόλο στην εμφάνιση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας παίζουν η υπεραμμωνιαμία, η εντερική βακτηριακή ανάπτυξη και δυσβίωση και το υψηλό φλεγμονώδες φορτίο της κίρρωσης [76]. Η αντιμετώπιση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας πρώτου και δευτέρου βαθμού γίνεται με την χορήγηση υπακτικών (λακτουλόζη ή λακτιτόλη για τους διαβητικούς ασθενείς) και σε μη ανταπόκριση προστίθεται ριφαξιμίνη. Οι δύο υψηλότεροι βαθμοί αντιμετωπίζονται εξ αρχής με συγχορήγηση υπακτικών και ριφαξιμίνης. Σε κάθε περίπτωση αντιμετωπίζονται οι πιθανοί εκλυτικοί παράγοντες. Σε σοβαρή κλινική εικόνα χωρίς ανταπόκριση εντός 24 ωρών πρέπει να αναζητούνται και άλλα αίτια όπως λοίμωξη του κεντρικού νευρικού συστήματος και εφόσον αποκλειστούν ο ασθενής πρέπει να παραπέμπεται επείγοντως για μεταμόσχευση ήπατος [77].

Πίνακας 7. Σταδιοποίηση και εκλυτικά αίτια της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας

Στάδια ηπατικής εγκεφαλοπάθειας κατά West Haven			Εκλυτικά αίτια
Συγκαλυμμένη	Minimal	Υποκλινική	• Λοιμώξεις • Κίρρωση • Δυσκοιλιότητα • Σακχαρώδης διαβήτης • Διουρητικά (υποκαλιαιμία, υπονατριαίμία, υπεραμμωνιαμία) • Βενζοδιαζεπίνες, νευροληπτικά, οπιοειδή
	Grade I	Διαταραχές συμπεριφοράς, ύπνου	
Κλινικά εμφανής	Grade II	Λήθαργος, χρονικός αποπροσανατολισμός, αστηριξία	
	Grade III	Σύγχυση, αποπροσανατολισμός στον χώρο	
	Grade IV	Κώμα	

5.4 Περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης σχετιζόμενη με την παρουσία ασκίτη

5.4.1 Ανθεκτικός ασκίτης

Ο ασκίτης στη διάρκεια της κλινικής πορείας μπορεί να καταστεί ανθεκτικός στη διουρητική αγωγή [50,71]. Όπως φαίνεται στον **Πίνακα 8** αυτό μπορεί να συμβεί είτε όταν ο ασκίτης δεν ανταποκρίνεται στις μέγιστες δόσεις διουρητικών είτε όταν ανταποκρίνεται μεν αλλά ο ασθενής παρουσιάζει παρενέργειες λόγω των διουρητικών που εμποδίζουν τη συνέχισή τους ή την κλιμάκωση της δοσολογίας τους. Στην περίπτωση του ανθεκτικού ασκίτη η συμπτωματική αντιμετώπιση περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενες παρακεντήσεις μεγάλου όγκου (>5 λίτρα) με ταυτόχρονη χορήγηση αλβουμίνης (8g ανά λίτρο αφαιρούμενου υγρού) ή TIPS όταν απαιτούνται >2-3 παρακεντήσεις το μήνα. Λόγω της υψηλής θνητότητας του ανθεκτικού ασκίτη συστήνεται άμεση μεταμόσχευση ήπατος ανεξαρτήτως του MELD score [50,71].

Πίνακας 8. Ορισμός και διαγνωστικά κριτήρια του ανθεκτικού ασκίτη

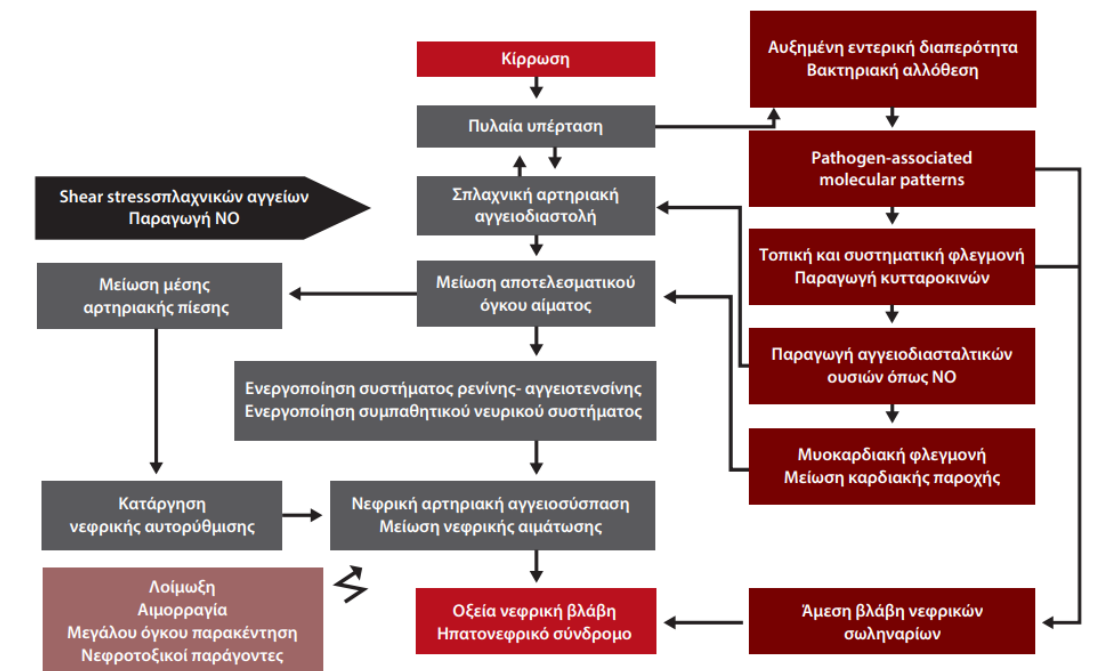
Ορισμός	
Τύπος 1: Diuretic-resistant	Ο ασκίτης ο οποίος δεν μπορεί να κινητοποιηθεί ή η πρώιμη επανεμφάνισή του δεν μπορεί να αποτραπεί με την άναλο διαίτα και τη διουρητική θεραπεία
Τύπος 2: Diuretic-intractable	Ο ασκίτης ο οποίος δεν μπορεί να κινητοποιηθεί ή η πρώιμη επανεμφάνισή του δεν μπορεί να αποτραπεί εξαιτίας εμφάνισης επιπλοκών από τη διουρητική αγωγή η οποία εμποδίζει τη χορήγηση αποτελεσματικών δόσεων των διουρητικών
Διαγνωστικά κριτήρια	
Διάρκεια θεραπείας	Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν τις μέγιστες δόσεις των διουρητικών φαρμάκων (φουροσεμίδα 160 mg και σπιρονολακτόνη 400 mg) για τουλάχιστον 1 εβδομάδα και να τηρούν την άναλο διαίτα (<90 mmol νατρίου/ημέρα)
Μη ανταπόκριση	Μέση απώλεια βάρους <0,8 kg σε 4 ημέρες και ημερήσια νατριούρηση < προσλαμβανόμενο νάτριο με τη διαίτα
Πρώιμη επανεμφάνιση ασκίτη	Επανεμφάνιση ασκίτη 2 ^{ου} ή 3 ^{ου} βαθμού εντός 4 εβδομάδων από την αρχική κινητοποίηση
Επιπλοκές της διουρητικής θεραπείας	• Ηπατική εγκεφαλοπάθεια σε απουσία άλλου εκλυτικού παράγοντα • Αύξηση κρεατινίνης ορού κατά 100% σε τιμή >2 mg/dl σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στη διουρητική αγωγή • Μείωση νατρίου του ορού κατά 10 mmol/l σε τιμή <125 mmol/l • Μείωση καλίου του ορού <3 mmol/l • Αύξηση καλίου του ορού >6 mmol/l • Επώδυνες μυϊκές κράμπες

5.4.2 Ηπατονεφρικό σύνδρομο

Οξεία νεφρική διαταραχή ή σύμφωνα με τον νέο ορισμό **(Πίνακας 9)** οξεία νεφρική βλάβη παρατηρείται στο 25- 50% των ασθενών με κίρρωση και ρήξη αντιρρόπησης και μπορεί να είναι προνεφρική, νεφρική ή μετανεφρική. Οι προνεφρικές αιτίες αφορούν το 60-70% όλων των περιπτώσεων και περιλαμβάνουν την υποογκαιμία και το ηπατονεφρικό σύνδρομο. Η υποογκαιμία μπορεί να συνδέεται με βακτηριακές λοιμώξεις, υπερβολική διούρηση, αιμορραγία του γαστρεντερικού και θεραπευτικές παρακεντήσεις μεγάλου όγκου. Το ηπατονεφρικό σύνδρομο αποτελεί το 11-20% όλων των περιπτώσεων οξείας νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με κίρρωση και συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα αν δεν γίνει θεραπευτική αντιμετώπιση **[50,71,77]**. Ο πιο συχνός εκλυτικός παράγοντας του ηπατονεφρικού συνδρόμου είναι μία βακτηριακή λοίμωξη και κυρίως η αυτόματη βακτηριδιακή περιτονίτιδα. Λιγότερο συχνοί εκλυτικοί παράγοντες είναι η υπερβολική διούρηση και οι παρακεντήσεις μεγάλου όγκου ενώ άλλες φορές μπορεί να συμβεί αυτόματα. Η παθογένεση του ηπατονεφρικού συνδρόμου μοιράζεται τους ίδιους μηχανισμούς με τον ασκίτη **(Εικόνα 5)**.

Το ηπατονεφρικό σύνδρομο αποτελεί λειτουργική νεφρική διαταραχή στα αρχικά της τουλάχιστο στάδια οφειλόμενη σε μειωμένη αιμάτωση των νεφρών λόγω της σπλαγχνικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής και της συνακόλουθης λειτουργικής υποογκαιμίας. Η αγγειοτενσίνη και η νορεπινεφρίνη που παράγονται από τους νευροορμονικούς μηχανισμούς που ενεργοποιούνται προκαλούν νεφρική αρτηριακή αγγειοσύσπαση και οξεία νεφρική βλάβη.

Βασική κρεατινίνη ορού	- Μέτρηση εντός του τελευταίου τριμήνου - Σε ασθενείς με >1 μετρήσεις χρησιμοποιείται η κοντινότερη στην εισαγωγή - Σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη μέτρηση, η κρεατινίνη ορού της εισαγωγής
Ορισμός ONB	- Αύξηση της βασικής κρεατινίνης ορού $\geq 0,3$ mg/dl εντός 48 ωρών ή - Αύξηση της βασικής κρεατινίνης ορού $\geq 50\%$ η οποία είναι γνωστό ή θεωρείται ότι έχει συμβεί τις τελευταίες 7 ημέρες
Στάδια ONB	
Στάδιο 1	Αύξηση της βασικής κρεατινίνης ορού $\geq 0,3$ mg/dl ή $\geq 1,5$ -2 φορές
Στάδιο 1A	Κρεατινίνη ορού κατά τη διάγνωση $< 1,5$ mg/dl
Στάδιο 1B	Κρεατινίνη ορού κατά τη διάγνωση $\geq 1,5$ mg/dl
Στάδιο 2	Αύξηση της βασικής κρεατινίνης ορού >2-3 φορές
Στάδιο 3	- Αύξηση της βασικής κρεατινίνης ορού >3 φορές ή - Κρεατινίνη ορού ≥ 4 mg/dl με οξεία αύξηση κατά $\geq 0,3$ mg/dl ή - Έναρξη αιμοκάθαρσης
Πορεία της ONB	
Εξέλιξη	Εξέλιξη της ONB σε μεγαλύτερο στάδιο και/ή ανάγκη για αιμοκάθαρση
Υποχώρηση	Υποβάθμιση του σταδίου της ONB
Απάντηση στη θεραπεία	
Καμία απάντηση	Μη υποχώρηση της ONB
Μερική απάντηση	Υποβάθμιση του σταδίου ONB με μείωση της κρεατινίνης ορού σε τιμή $\geq$ βασική κρεατινίνη + 0,3 mg/dl
Πλήρης απάντηση	Μείωση της κρεατινίνης ορού σε τιμή < βασική κρεατινίνη + 0,3 mg/dl



Τα πρώτα κριτήρια διάγνωσης του ηπατονεφρικού συνδρόμου το 1996 (**Πίνακας 10**) και τα δεύτερα διαγνωστικά κριτήρια του 2006 (**Πίνακας 11**) διέκριναν δύο τύπους του συνδρόμου, τον τύπο 1 με ταχεία εξέλιξη και πολύ υψηλή θνητότητα και τον τύπο 2 που είχε χαρακτηριστικά παρόμοια της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Ωστόσο και στις δύο ομάδες κριτηρίων παρόλο που η διάγνωση μπορούσε να τεθεί όταν η τιμή της κρεατινίνης ορού ήταν $>1.5\text{mg/dL}$, για να ξεκινήσει θεραπευτική αντιμετώπιση θα έπρεπε η εν λόγω τιμή να ανέλθει $>2.5\text{mg/dL}$ [71,77]. Η καθυστέρηση στην έναρξη θεραπείας δημιουργούσε συχνά συνθήκες μη αντιστροφής του συνδρόμου και αυξημένης θνητότητας. Για το λόγο αυτό τα κριτήρια του ηπατονεφρικού συνδρόμου αναθεωρήθηκαν το 2016 όπως φαίνεται στον **Πίνακα 12** ώστε να γίνεται πιο έγκαιρα η διάγνωση του συνδρόμου και η έναρξη θεραπείας. Επιπλέον, με τα νέα κριτήρια δεν γίνεται διάκριση του συνδρόμου σε τύπο 1 και 2 [50]. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ηπατονεφρικού συνδρόμου περιλαμβάνει την χορήγηση αγγειοσπαστικού παράγοντα (τερλιπρεσσίνη ή νοραδρεναλίνη) σε συνδυασμό με αλβουμίνη ωστόσο ανταπόκριση ολική ή μερική αναφέρεται στο 50-60% των ασθενών. Δεδομένης της υψηλής θνητότητας το ηπατονεφρικό σύνδρομο είναι ένδειξη επείγουσας μεταμόσχευσης ήπατος [50,71,77].

Πίνακας 10. Διαγνωστικά κριτήρια του ηπατονεφρικού συνδρόμου το 1996

Μείζονα κριτήρια
- Χρόνια ή οξεία ηπατική νόσος με προχωρημένη ηπατική ανεπάρκεια και πυλαία υπέρταση - Μειωμένη σπειραματική διήθηση: κρεατινίνη ορού $>1,5\text{ mg/dl}$ ή κάθαρση κρεατινίνης $<40\text{ ml/min}$ - Απουσία - Καταπληξίας, ενεργού λοίμωξης, τρέχουσας ή πρόσφατης θεραπείας με νεφροτοξικά φάρμακα - Απώλειας όγκου από το γαστρεντερικό (επαναλαμβανόμενοι έμετοι ή διάρροιες) - Απώλειας όγκου από τους νεφρούς (απώλεια βάρους $>500\text{ g}$ σε ασθενείς με ασκίτη χωρίς περιφερικό οίδημα ή $>1\text{ kg}$ σε ασθενείς με οίδημα) - Μη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας (αύξηση κρεατινίνης ορού $>1,5\text{ mg/dl}$ ή/και αύξηση κάθαρσης κρεατινίνης $>40\text{ ml/min}$ μετά από διακοπή των διουρητικών και αύξηση του όγκου πλάσματος με $1,5\text{ L}$ φυσιολογικού ορού) - Πρωτεϊνουρία $<500\text{ mg/ημέρα}$ και απουσία υπερηχογραφικών ενδείξεων αποφρακτικής ουροπάθειας ή νεφρικής παρεγχυματικής νόσου
Ελάχισονα κριτήρια
- Όγκος ούρων $<500\text{ ml/ημέρα}$ - Νάτριο ούρων $<10\text{ mmol/ημέρα}$ - Ωσμωτικότητα ούρων $>$ ωσμωτικότητα πλάσματος <50 ερυθρά κατά οπτικό πεδίο στα ούρα - Νάτριο ορού $<130\text{ mmol/L}$

Πίνακας 11. Διαγνωστικά κριτήρια του ηπατονεφρικού συνδρόμου το 2006

• Κίρρωση με ασκίτη • Κρεατινίνη ορού >1,5 mg/dl • Όχι μείωση της κρεατινίνης ορού $\leq 1,5$ mg/dl τουλάχιστο 2 ημέρες μετά τη διακοπή των διουρητικών και την αύξηση του όγκου πλάσματος με αλβουμίνη 1 g/kg (μέγιστο 100 g) • Απουσία καταπληξίας • Όχι τρέχουσα ή πρόσφατη θεραπεία με νεφροτοξικά φάρμακα • Απουσία παρεγχυματικής νεφρικής βλάβης (πρωτεϊνουρία >500 mg/ημέρα, >50 ερυθρά κατά οπτικό πεδίο στα ούρα και/η μη φυσιολογικά ευρήματα στον υπέρηχο νεφρών)
Τύπος 1: Ταχεία προοδευτική μείωση της νεφρικής λειτουργίας όπως ορίζεται από τον διπλασιασμό της κρεατινίνης ορού σε τιμή >2,5 mg/dl σε <2 εβδομάδες. Μπορεί να συμβεί αυτόματα ή να ακολουθήσει ένα εκλυτικό παράγοντα
Τύπος 2: Μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού 1,5-2,5 mg/dl) με σταθερή ή αργά εξελισσόμενη πορεία

Πίνακας 12. Διαγνωστικά κριτήρια του ηπατονεφρικού συνδρόμου το 2016

Νέα διαγνωστικά κριτήρια
• Κίρρωση με ασκίτη • Διάγνωση οξείας νεφρικής βλάβης σύμφωνα με τα κριτήρια του International Ascites Club • Απουσία καταπληξίας • Μη ανταπόκριση της νεφρικής λειτουργίας 2 ημέρες μετά τη διακοπή των διουρητικών και την αύξηση του όγκου πλάσματος με αλβουμίνη (1 g/kg) • Όχι τρέχουσα ή πρόσφατη λήψη νεφροτοξικών φαρμάκων (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αμινογλυκοσίδες, σκιαγραφικά μέσα κ.ά.) • Μη μακροσκοπικά ευρήματα δομικής νεφρικής βλάβης – Απουσία πρωτεϊνουρίας (>500 mg/ημέρα) – Απουσία μικροαιματοουρίας (>50 ερυθρά κατά οπτικό πεδίο) – Φυσιολογικά ευρήματα στον υπέρηχο νεφρών
Νέα θεραπευτικά κριτήρια
• Πλήρωση όλων των νέων κριτηρίων του ηπατονεφρικού συνδρόμου • Οξεία νεφρική βλάβη $\geq 1B$ (μετά από αύξηση του όγκου πλάσματος με αλβουμίνη) • Μη αντενδείξεις για τη χορήγηση αγγειοσυσπαστικού παράγοντα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΛΛΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ

6.1 Βακτηριακές λοιμώξεις

Η εμφάνιση βακτηριδιακής λοίμωξης αποτελεί συχνή επιπλοκή της κίρρωσης ήπατος. Οι ασθενείς με κίρρωση έχουν 2 έως 6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρής βακτηριακής λοίμωξης από ότι οι ασθενείς χωρίς κίρρωση. Ο επιπολασμός των βακτηριακών λοιμώξεων μεταξύ των ασθενών με κίρρωση που εισάγονται στο νοσοκομείο είναι 25-46% [54]. Η αυτόματη βακτηριδιακή περιτονίτιδα είναι η συχνότερη βακτηριακή λοίμωξη (25%). Ο ασθενής με αυτόματη βακτηριδιακή περιτονίτιδα μπορεί να παρουσιάσει χαμηλό πυρετό, ήπιο κοιλιακό άλγος ή συμπτώματα ηπατικής εγκεφαλοπάθειας κι αιμοδυναμικής αστάθειας ωστόσο μπορεί να είναι πλήρως ασυμπτωματικός. Ένα σύνηθες εύρημα είναι η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας που μπορεί να εξελιχθεί σε ηπατονεφρικό σύνδρομο. Περίπου οι μισές περιπτώσεις αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας αφορούν λοιμώξεις κοινότητας και οι υπόλοιπες είναι ενδοноσοκομειακές. Η διάγνωση της αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας γίνεται με την ανίχνευση >250 πολυμορφοπύρηνων/ mm^3 ασκίτικού υγρού [78]. Οι καλλιέργειες του ασκίτικού υγρού θα αποκαλύψουν το υπεύθυνο βακτήριο σε ποσοστό 60-80% όταν λαμβάνονται σε φιαλίδια καλλιιεργειών αίματος αλλά δεν είναι απαραίτητες για τη διάγνωση [78]. Οι λοιμώξεις κοινότητας οφείλονται κυρίως σε gram αρνητικό βακτήριο του εντερικού σωλήνα και πολύ λιγότερο συχνά σε πνευμονιόκοκκο ενώ οι ενδοноσοκομειακές οφείλονται συνήθως σε σταφυλόκοκκο, ψευδομονάδα ή εντερόκοκκο. Στην παθογένεση της αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας εμπλέκεται η αλλόθεση (ή διαμετάθεση) βακτηριδίων του εντερικού αυλού στην περιτοναϊκή κοιλότητα μέσω των λεμφαγγείων του εντέρου. Η αντιμετώπισή της θα γίνει εμπειρικά με κεφαλοσπορίνη 3^{ης} γενιάς όπως κεφτριαξόνη ή κεφοταξίμη. Αλλαγή της αντιβίωσης αν χρειαστεί θα γίνει με βάση το αποτέλεσμα της καλλιέργειας ή αν ο αριθμός των πολυμορφοπύρηνων του ασκίτικού υγρού δεν μειωθεί κατά 25% τουλάχιστο στην επαναληπτική παρακέντηση μετά από 48 ώρες. Σε ασθενείς τάξης Child-Pugh B/C με επίπεδα ολικών πρωτεϊνών του ασκίτικού υγρού $<1.5\text{g/dL}$ χωρίς προηγούμενο επεισόδιο αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας συστήνεται η χρόνια προφυλακτική χορήγηση κινολόνης (νορφλοξασίνη ή

σιπροφλοξασίνη). Αν όμως ένας ασθενής εμφανίσει αυτόματη βακτηριδιακή περιτονίτιδα θα λάβει προφυλακτική αγωγή ανεξαρτήτως της Child-Pugh κατάταξης και των τιμών των ολικών πρωτεϊνών του ασκитικού υγρού ώστε να προληφθεί το επόμενο επεισόδιο **[50,78]**.

Οι ασθενείς με κίρρωση και ακόμη περισσότερο αυτοί με αλκοολική κίρρωση, εκτός της αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας, είναι ευπαθείς και σε άλλες βακτηριακές λοιμώξεις διότι τόσο η ίδια η κίρρωση όσο και η κατάχρηση αλκοόλ όπως προαναφέρθηκε προκαλούν διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος **[50]**. Η παρατηρούμενη ανοσοκαταστολή είναι πολυπαραγοντική και οφείλεται στη μειωμένη βακτηριδιοκτόνο δραστηριότητα των μακροφάγων, στα χαμηλότερα επίπεδα συμπληρώματος, τη μειωμένη έκφραση HLA-DR των μονοκυττάρων και τη μειωμένη φαγοκυτταρική ικανότητα των ουδετεροφίλων. Τελευταία ενοχοποιούνται και γενετικοί μηχανισμοί που προκαλούν ανοσιακή δυσλειτουργία (π.χ πολυμορφισμοί των υποδοχέων Toll-like receptor-TLR2). Σημαντικός παράγοντας πέρα από την προαναφερόμενη δυσλειτουργία του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος που αποτελείται κατά το μεγαλύτερο μέρος από τα κύτταρα Kupffer του ήπατος, είναι και η παράκαμψη του συστήματος αυτού λόγω των πυλαιοσυστηματικών αναστομών **[50]**.

Οι ασθενείς με αιμορραγία του πεπτικού είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στην εμφάνιση βακτηριακών λοιμώξεων καθώς ο μεταβολισμός της αιμοσφαιρίνης οδηγεί σε επίταση της εντερικής βακτηριακής υπερανάπτυξης και αλλόθεση βακτηριδίων από τον εντερικό αυλό στην πυλαία και ακολούθως στη συστηματική κυκλοφορία. Οι συχνότερες λοιμώξεις που παρατηρούνται σε ασθενείς με κίρρωση πλην της αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας είναι η ουρολοίμωξη, η πνευμονία, η λοίμωξη του δέρματος και των μαλακών μορίων και η βακτηραιμία **[50,78]**. Προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση λοιμώξεως είναι το υψηλό Child-Pugh score, η κίρρωση, τυχόν προηγούμενο επεισόδιο αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας και τα χαμηλά επίπεδα ολικής πρωτεΐνης στο ασκитικό υγρό **[79-81]**. Η εκδήλωση βακτηριδιακής λοίμωξης μπορεί να οδηγήσει σε σήψη με σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης, ή ακόμα και σε σηπτικό shock και πολυοργανική ανεπάρκεια (νεφρική δυσλειτουργία, ηπατική εγκεφαλοπάθεια,

διαταραχές πήξεως κ.α) με αυξημένη πιθανότητα θανάτου του ασθενούς [79]. Η θνητότητα των κίρρωτικών ασθενών που αναπτύσσουν βακτηριδιακή λοίμωξη προσεγγίζει το 38%, και ξεπερνάει το 70% στην περίπτωση σηπτικού shock [81,82].

6.2 Ηπατοκυτταρικός καρκίνος

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος είναι ο έκτος πιο συχνός καρκίνος και ο τρίτος σε θνητότητα παγκοσμίως [83]. Η σημαντική πλειονότητα των περιπτώσεων αφορά ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και ιδιαίτερα σε αυτούς με μη αντιρροπούμενη νόσο. Έχει αναφερθεί ότι ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος είναι πιο συχνός στους ασθενείς με κίρρωση λόγω χρόνιων ηπατιτίδων Β και C συγκριτικά με την αλκοολική κίρρωση [84]. Ωστόσο, νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι η επίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση είναι υψηλότερη από ότι πιστευόταν [85]. Οι ασθενείς με κίρρωση πρέπει να παρακολουθούνται συχνά με υπέρηχο κοιλίας ανά 3-6 μήνες για την ανάδειξη ύποπτης βλάβης και αν είναι >1 εκατοστό να διερευνώνται περαιτέρω με αξονική ή/και μαγνητική τομογραφία. Μέχρι το 2000 η διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου γινόταν μόνο με βιοψία της βλάβης. Το 2001 η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης Ήπατος θέσπισε για πρώτη φορά μη επεμβατικά απεικονιστικά κριτήρια για τη διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου για όζους >2 εκατοστά σε ασθενείς με κίρρωση [86]. Έκτοτε για την διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου αρκεί μία οποιαδήποτε απεικονιστική μέθοδος εκ των δυναμική αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία και υπέρηχο με σκιαγραφικό με διαγνωστικά ευρήματα. Βιοψία θα γίνει μόνο σε περιπτώσεις στις οποίες οι απεικονιστικές μέθοδοι δεν θέτουν με σαφήνεια τη διάγνωση. Οι οδηγίες αυτές στη συνέχεια υιοθετήθηκαν από άλλες Ηπατολογικές Εταιρείες ανά τον κόσμο. Η υψηλή α-φετοπρωτεΐνη είναι ενδεικτική της ύπαρξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου ιδίως σε τιμές >200 ng/ml, αλλά δεν χρησιμοποιείται στον διαγνωστικό αλγόριθμο από τις περισσότερες Ηπατολογικές εταιρείες με το ρόλο της να περιορίζεται στην παρακολούθηση των ασθενών μετά την έναρξη θεραπείας. Για την αντιμετώπιση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου υπάρχουν διάφορες θεραπευτικές επιλογές που αποφασίζονται αναλόγως του μεγέθους και του αριθμού των εντοπίσεων όπως ηπατεκτομή, χημειοεμβολισμός, θερμοκαυτηριασμός, ανοσοθεραπεία και

μεταμόσχευση ήπατος όταν υπάρχει μόνο μία εστία <5 εκατοστά ή έως 3 η καθεμία <3 εκατοστά **[83]**.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

7.1 Ορισμός, προδιαθεσικοί παράγοντες, διάγνωση και θεραπεία

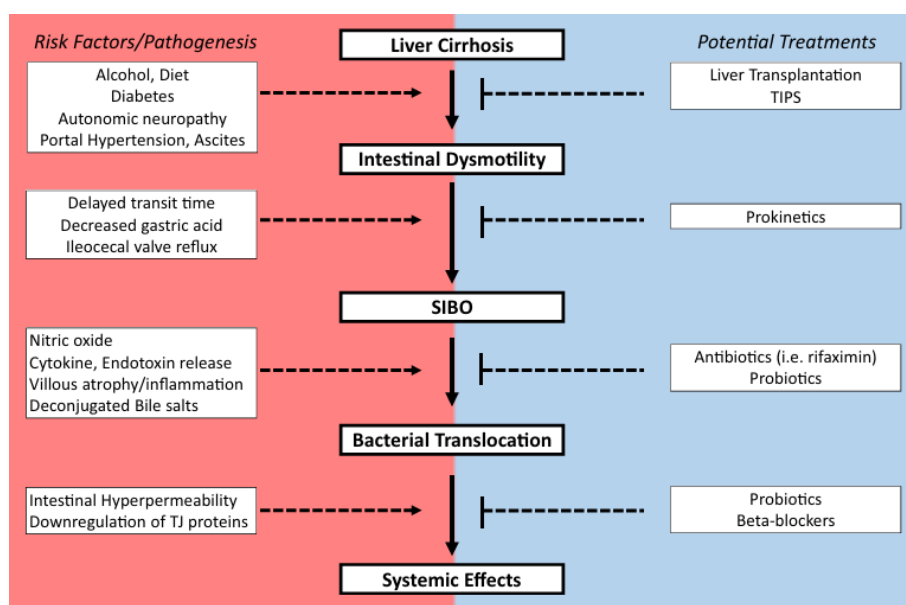
Το βακτηριακό περιβάλλον του γαστρεντερικού σωλήνα έχει ερευνηθεί εδώ και καιρό για τη σχέση του με διάφορες ασθένειες. Σε υγιείς ξενιστές, υπάρχουν μικροοργανισμοί σε όλη την γαστρεντερική οδό και είναι απαραίτητοι για τη λειτουργία του φραγμού του εντέρου, την υποστήριξη του πεπτικού και την ανοσολογική ομοιοστάση. Η βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου (ΒΥΛΕ) ορίζεται από την αυξημένη ποσότητα και/ή τη μη φυσιολογική σύνθεση της μικροχλωρίδας στο λεπτό έντερο [87]. Στο λεπτό έντερο υγιών ατόμων υπολογίζεται ότι είναι περίπου 10^3 – 10^4 μονάδες σχηματισμού αποικιών βακτηρίων ανά χιλιοστόλιτρο (CFUs/mL) [88]. Αν και η διατροφή και το περιβάλλον ενός ατόμου μπορούν να επηρεάσουν τη σύνθεση των βακτηρίων, η μικροχλωρίδα του δωδεκαδακτύλου και της νήστιδας είναι κυρίως θετικά κατά Gram αερόβια βακτήρια με μικρή παρουσία αναερόβιων βακτηρίων. Ο ειλεός έχει αυξημένη πυκνότητα βακτηρίων και περιέχει υψηλότερη συγκέντρωση αναερόβιων που πιθανόν να παλινδρομούν από το αυστηρά αναερόβιο περιβάλλον του παχέος εντέρου [89]. Η ΒΥΛΕ αναπτύσσεται όταν εμφανίζεται μια διαταραχή που αυξάνει τον αριθμό των βακτηρίων του λεπτού εντέρου ή αλλάζει το πληθυσμό της μικροχλωρίδας του. Το γαστρικό οξύ του στομάχου παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της μικροχλωρίδας του και η μειωμένη παραγωγή οξέος (υποχλωρυδρία), όπως φαίνεται με τη χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων και μετά από γαστρική παράκαμψη, έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη της ΒΥΛΕ [90]. Η φυσιολογική κινητικότητα στο λεπτό έντερο μπορεί να είναι ο πιο σημαντικός προστατευτικός παράγοντας έναντι της ανάπτυξης της ΒΥΛΕ. Η εντερική κινητικότητα διευκολύνεται από μεταναστευτικά κινητικά συμπλέγματα, δηλαδή κύματα ηλεκτρικής δραστηριότητας που πυροδοτούν περισταλτικά κύματα και μεταφέρουν το περιεχόμενο του εντέρου. Όταν υπάρχουν ανωμαλίες σε αυτά τα κινητικά συμπλέγματα, με αποτέλεσμα τη στάση του περιεχομένου στο έντερο, ευνοείται η ΒΥΛΕ [91]. Οι ασθενείς με ΒΥΛΕ μπορεί να έχουν μη ειδικά σημεία και συμπτώματα, όπως κοιλιακή δυσφορία, διάρροια και μετεωρισμό ή μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί. Πολλά από αυτά τα συμπτώματα είναι αποτέλεσμα της επίδρασης της ΒΥΛΕ στη λειτουργία του λεπτού εντέρου και τον εντερικό βλεννογόνο. Τα βακτήρια μπορούν να έχουν άμεση τοξική επίδραση στο

εντερικό τοίχωμα, οδηγώντας σε ατροφία λαχνών και φλεγμονή [92]. Αυτές οι δομικές αλλαγές μπορεί να μειώσουν την απορροφητική επιφάνεια του βλεννογόνου, συμβάλλοντας στην δυσαπορρόφηση. Επιπροσθέτως τα χολικά άλατα που παράγονται από τη ΒΥΛΕ μπορούν να προκαλέσουν διάσπαση του εντερικού επιθηλίου [93]. Επί του παρόντος, οι περισσότερες συνήθεις μέθοδοι διάγνωσης της ΒΥΛΕ είναι οι καλλιέργειες με αναρρόφηση του λεπτού εντέρου και τα τεστ αναπνοής. Η καλλιέργεια και η ποσοτικοποίηση βακτηρίων από τη νήστιδα με αναρρόφηση θεωρείται το χρυσό πρότυπο για τη διάγνωση της ΒΥΛΕ [94]. Αυτή είναι μια επεμβατική εξέταση, που απαιτεί ενδοσκόπηση με καταστολή για πρόσβαση στο λεπτό έντερο ώστε να ληφθεί το υλικό για καλλιέργεια. Επιπλέον, αυτή η μέθοδος ενέχει κίνδυνο επιμόλυνσης από την στοματοφαρυγγική χλωρίδα κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης και απαιτεί κατάλληλο εργαστήριο για την καλλιέργεια για αερόβια και αναερόβια βακτήρια [95]. Το όριο της συγκέντρωσης βακτηρίων που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της ΒΥΛΕ ήταν $\geq 1.000.000$ CFUs/mL [96]. Η μέτρηση του εκπνεόμενου υδρογόνου είναι αυτή που χρησιμοποιείται συνήθως για τη διάγνωση της ΒΥΛΕ καθώς είναι απλή, φθηνή και μη επεμβατική μέθοδος. Βασίζεται στην αρχή ότι τα μικρόβια του εντέρου θα αλλάξουν ή θα αυξήσουν τη συγκέντρωση του υδρογόνου που παράγεται στο έντερο μέσω της ζύμωσης των προσλαμβανόμενων υδατανθράκων [97]. Ενώ η γλυκόζη κανονικά απορροφάται εξ ολοκλήρου στο λεπτό έντερο, σε παρουσία ΒΥΛΕ ζυμώνεται από τη βακτηριακή χλωρίδα, απελευθερώνοντας υδρογόνο και μεθάνιο για να απορροφηθούν στην κυκλοφορία του αίματος. Η λακτουλόζη κανονικά δεν απορροφάται και δεν υποβάλλεται σε ζύμωση στο κόλον, αλλά αντίθετα θα υποστεί επεξεργασία και θα απορροφηθεί νωρίτερα στη ΒΥΛΕ. Καθώς τα απορροφούμενα αέρια εκπνέονται, η παραγωγή τους μπορεί να μετρηθεί με έναν αναλυτή αναπνοής. Αύξηση του εκπνεόμενου υδρογόνου ≥ 20 μέρη ανά εκατομμύριο (ppm) εντός 90 λεπτών σε σχέση με μία τιμή έναρξης θεωρείται συνήθως θετικό αποτέλεσμα για παρουσία ΒΥΛΕ [97]. Όσον αφορά τη θεραπεία της ΒΥΛΕ, η ριφαξιμίνη είναι το καλύτερα μελετημένο αντιβιοτικό. Η ριφαξιμίνη είναι ένα δυσαπορροφούμενο από του στόματος αντιβιοτικό, το οποίο έχει τοπική εντερική αντιβακτηριακή δράση με ελάχιστο κίνδυνο συστηματικής τοξικότητας. Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή που συνέκρινε τη ριφαξιμίνη με εικονικό φάρμακο, το 87.5% των ασθενών που έλαβε

ριφαξιμίνη παρουσίασε εξάλειψη της ΒΥΛΕ έναντι 0% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου [98]. Η ριφαξιμίνη σε δόση 1200 mg/ημέρα συσχετίστηκε με το υψηλότερο ποσοστό αποκατάστασης της δοκιμασίας αναπνοής, σε σύγκριση με τα 600 mg/ημέρα και 800 mg/ημέρα, χωρίς υψηλότερη συχνότητα παρενεργειών [99]. Τα προβιοτικά έχουν επίσης μελετηθεί ως πιθανός θεραπευτικός παράγοντας στη θεραπεία της ΒΥΛΕ στοχεύοντας τη μείωση της βακτηριακής αλλόθεσης, χωρίς ωστόσο σημαντικά αποτελέσματα έως τώρα [100,101]. Η διόρθωση της υποκείμενης αιτίας της ΒΥΛΕ είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας για τη θεραπεία της.

7.2 Βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος

Η συσχέτιση μεταξύ ΒΥΛΕ και κίρρωσης αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1957 [102]. Η ΒΥΛΕ έχει παρατηρηθεί έως και τα δύο τρίτα των ασθενών με κίρρωση με το υψηλότερο ποσοστό να καταγράφεται σε ασθενείς με ασκίτη [103,104]. Παρά τον υψηλό επιπολασμό της ΒΥΛΕ σε κίρρωτικούς ασθενείς, ο ρόλος της στην παθογένεια της κίρρωσης και τις επιπλοκές της παραμένει αβέβαιος. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΒΥΛΕ σε ασθενείς με κίρρωση (Εικόνα 6).



Εικόνα 6. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος.

Η διαταραχή της εντερικής κινητικότητας είναι συχνή σε ασθενείς με κίρρωση και αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για ΒΥΛΕ σε αυτόν τον πληθυσμό. Η μέτρηση των εντερικών κινητικών συμπλεγμάτων με μανομετρία έδειξε ότι η διάρκεια τους ήταν σημαντικά πιο παρατεταμένη σε ασθενείς με ΒΥΛΕ σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (166.19 λεπτά έναντι 81.14 λεπτά; $P < 0.02$) [105]. Η εντερική κινητικότητα επηρεάζεται από τη σοβαρότητα της ηπατικής νόσου και την παρουσία πυλαίας υπέρτασης. Σε προηγούμενη μελέτη, οι ανωμαλίες των εντερικών κινητικών συμπλεγμάτων ήταν σημαντικά συχνότερες στους κίρρωτικούς ασθενείς υψηλότερου σταδίου κατά Child-Pugh [106] και σε ασθενείς με πυλαία υπέρταση σε σύγκριση με αυτούς χωρίς πυλαία υπέρταση [107]. Επιπλέον, ΒΥΛΕ παρατηρήθηκε στο 33% των ασθενών με πυλαία υπέρταση αλλά σε κανέναν από τους ασθενείς χωρίς πυλαία υπέρταση.

Ως αποτέλεσμα της μειωμένης κινητικότητας του λεπτού εντέρου σε ασθενείς με κίρρωση, υπάρχει καθυστερημένη διέλευση που μπορεί να προδιαθέσει τους ασθενείς στην ανάπτυξη ΒΥΛΕ [108]. Μετρώντας το εκπνεόμενο υδρογόνο μέσω εξέτασης αναπνοής μετά από κατάποση λακτουλόζης ο χρόνος διέλευσης από το στόμα βρέθηκε να είναι πιο αργός σε ασθενείς με πιο σοβαρή κίρρωση [109]. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε σε μια άλλη μελέτη που χρησιμοποίησε κάψουλα με ασύρματη καταγραφή της κινητικότητας [110]. Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση είχαν σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια καθυστερημένης διέλευσης του λεπτού εντέρου σε σύγκριση με τους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση (6 ± 1.7 ώρες έναντι 3 ± 0.56 ώρες, $p = 0.03$). Σε άλλη μελέτη, η ΒΥΛΕ ήταν παρούσα στο 20% των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση σε σύγκριση με το 61% των ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ($p = 0.01$) και στο 20% της τάξης Child-Pugh A σε σύγκριση με το 73% της τάξης C Child-Pugh. Η ΒΥΛΕ έχει επίσης βρεθεί να είναι σημαντικά πιο συχνή σε ασθενείς με ασκίτη καθώς ο χρόνος διέλευσης του λεπτού εντέρου είναι σημαντικά πιο παρατεταμένος σε ασθενείς με ασκίτη [111-113]. Επιπρόσθετα, η κίρρωση του ήπατος έχει σχετιστεί υψηλό ποσοστό αυτόνομης δυσλειτουργίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με πιο σοβαρή ηπατική νόσο [114,115].

Η αυξημένη χρήση αλκοόλ είναι επίσης ένας άλλος πιθανός παράγοντας κινδύνου για ΒΥΛΕ σε ορισμένους ασθενείς με κίρρωση. Πράγματι, μελέτες έδειξαν σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ΒΥΛΕ σε ασθενείς με χρόνια υπερκατανάλωση

αλκοόλ έναντι υγιών μαρτύρων [116]. Οι ασθενείς με κίρρωση έχουν αυξημένο κίνδυνο βακτηριακής λοίμωξης συμπεριλαμβανομένης της αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας [117,118]. Πράγματι, η επίπτωση της ΒΥΛΕ ήταν σημαντικά υψηλότερη σε κίρρωτικούς ασθενείς με αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΑΒΠ (68.2% έναντι 17.4%) [119,120]. Αμμωνία και άλλες αζωτούχες ουσίες που παράγονται από βακτήρια του εντέρου και η διαταραχή της εντερικής κινητικότητας έχουν εμπλακεί στην παθογένεια και μεγαλύτερη σοβαρότητα της ΗΕ [121]. Μια άλλη μελέτη εξέτασε ασθενείς με κίρρωση και διαπίστωσε ότι το 38.6% των ατόμων με ήπια ηπατική εγκεφαλοπάθεια είχαν ΒΥΛΕ και ότι η ΒΥΛΕ ήταν ο μόνος προγνωστικός παράγοντας της ήπιας ηπατικής εγκεφαλοπάθειας στην πολυπαραγοντική ανάλυση [122]. Οι Lunia et al βρήκαν αύξηση του επιπολασμού της ΒΥΛΕ σε ασθενείς με βαρύτερη ηπατική εγκεφαλοπάθεια [123].

7.3 Βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου σε ασθενείς με χρόνιες ηπατοπάθειες χωρίς εγκατεστημένη κίρρωση του ήπατος

Η ΒΥΛΕ και η ενδοτοξαιμία έχουν σχετιστεί με την έναρξη της ηπατικής βλάβης και της ίνωσης σε χρόνιες ηπατοπάθειες πριν την εγκατάσταση της κίρρωσεως, μέσω της αλληλεπίδρασής με τους TLRs όπως αναφέρθηκε προηγουμένως [124-127]. Συγκεκριμένα, τα κύτταρα Kupffer φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της ηπατικής βλάβης σε παθήσεις όπως οι χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες, η ΑΛΝΗ και η ΜΑΛΝΗ [128,129].

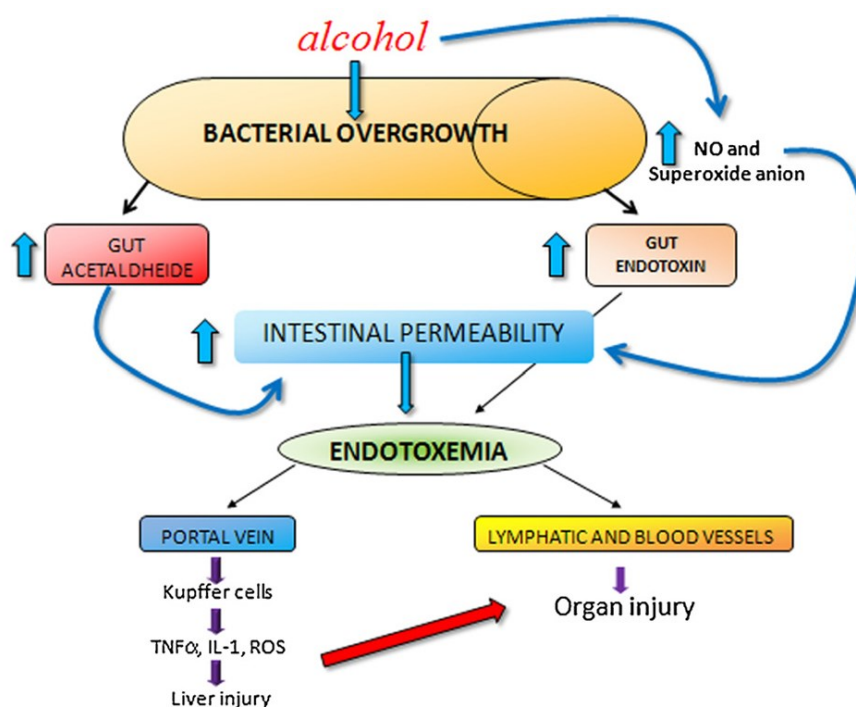
7.3.1 Χρόνια ιογενής ηπατίτιδα

Μια άμεση σχέση μεταξύ της ενδοτοξαιμίας και της ενδοηπατικής νέκρωσης παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ΧΗC και τον ΧΗΒ [130,131]. Οι Caradonna et al. αξιολόγησαν τα επίπεδα της ενδοτοξίνης στο πλάσμα σε ασθενείς με ΧΗC πριν και μετά τη θεραπεία (ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη). Στους ανταποκρινόμενους, η ενδοτοξίνη δεν ήταν ανιχνεύσιμη ενώ ήταν ανιχνεύσιμη στο 42% των μη ανταποκρινόμενων [132]. Υψηλά επίπεδα ενδοτοξίνης στο πλάσμα ασθενών με ΧΗC συσχετίστηκαν με υπερπαραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (Tumor necrosis factor-α [TNF-α]). Επομένως, μία αυξημένη ηπατική ανταπόκριση στην ενδοτοξίνη θα

μπορούσε να εμπλέκεται στην επιμονή της φλεγμονής και την εμφάνιση και εξέλιξη της ίνωσης σε ασθενείς με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα [133].

7.3.2 Αλκοολική νόσος του ήπατος

Αν και ο κύριος μηχανισμός της ηπατικής βλάβης που προκαλείται από το αλκοόλ εξαρτάται από τον μεταβολισμό του στα ηπατοκύτταρα, επιπρόσθετα και το έντερο συμμετέχει στην έναρξη και την εξέλιξή του μηχανισμού [134]. Τα εντερικά βακτήρια του παχέος εντέρου συμμετέχουν στο μεταβολισμό του αλκοόλ («βακτηριοκολονικός μεταβολισμός της αιθανόλης»), με αποτέλεσμα την παραγωγή υψηλών συγκεντρώσεων τοξικής ακεταλδεΐδης στον εντερικό αυλό [135,136]. Η ακεταλδεΐδη αυξάνει την εντερική διαπερατότητα, αλλάζει την μικροχλωρίδα του εντέρου, προκαλεί ΒΥΛΕ και αυξάνει την ποσότητα του LPS που φτάνει στο ήπαρ [137]. Ο ρόλος της ΒΥΛΕ στην παθογένεση της αλκοολικής νόσου του ήπατος φαίνεται σχηματικά στην **Εικόνα 7**.

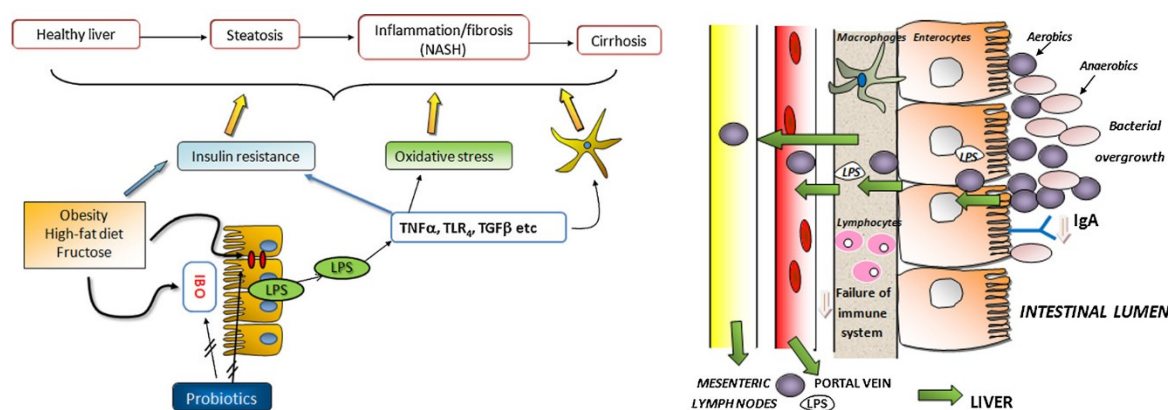


Εικόνα 7. Ο ρόλος της ΒΥΛΕ στην παθογένεση της αλκοολικής νόσου του ήπατος

Το λιποπολυσακχαρίδιο διεγείρει την παραγωγή κυτταροκινών όπως ο TNF-α και συνδέεται με τον TLR4. Αυτές οι διεργασίες συνδέονται με οξειδωτικό stress συμβάλλοντας στην παθογένεση της αλκοολικής νόσου του ήπατος και την εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης μέσω ενεργοποίησης των αστροειδών κυττάρων [138]. Σε προηγούμενες μελέτες αναφέρθηκε υψηλή επίπτωση ΒΥΛΕ σε ασθενείς με υπερκατανάλωση αλκοόλ χωρίς κίρρωση η οποία έφτανε έως και το τριπλάσιο συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν έκαναν χρήση αλκοόλ [139]. Τέλος, η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ καταστέλλει τη φυσική δραστηριότητα των T και B λεμφοκυττάρων, οδηγώντας σε ευαισθησία στα παθογόνα βακτήρια του γαστρεντερικού σωλήνα [140,141].

7.3.3 Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος

Η ΜΑΛΝΗ έχει επίσης συνδεθεί με αλλαγές της μικροχλωρίδας του εντέρου [142,143] και υψηλότερη επίπτωση ΒΥΛΕ και αυξημένη εντερική διαπερατότητα [144]. Ιδιαίτερα μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά σχετίζεται με ΒΥΛΕ, αυξάνει τη διαπερατότητά του και ευνοεί τη μεταφορά του λιποπολυσακχαριδίου από το έντερο στο πυλαίο φλεβικό σύστημα [145-150], διαταραχές που προσομοιάζουν την δράση του αλκοόλ. Ο ρόλος της ΒΥΛΕ στην παθογένεση και την εξέλιξη της ΜΑΛΝΗ φαίνεται στην **Εικόνα 8**.



Εικόνα 8. Ο ρόλος της ΒΥΛΕ στην παθογένεση και την εξέλιξη της ΜΑΛΝΗ.

Το λιποπολυσακχαρίδιο διεγείρει την παραγωγή κυτταροκινών όπως ο TNF-α και συνδέεται με τον TLR4. Αυτές οι διεργασίες συνδέονται με αντίσταση στην ινσουλίνη και οξειδωτικό stress τα οποία συνδέονται με την παθογένεση της ΜΑΛΝΗ και την εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης [138].

7.4 Σύνδεση της βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου με την βακτηριακή αλλόθεση σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος

Ενώ η ΒΥΛΕ σχετίζεται κυρίως με εντερικές επιπλοκές, σε ασθενείς με κίρρωση έχει συνδεθεί με υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών της πυλαίας υπέρτασης, όπως η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα και η ηπατική εγκεφαλοπάθεια, λόγω αυξημένης εντερικής διαπερατότητας και αλλόθεσης βακτηρίων και των δομικών προϊόντων τους μέσω του εντερικού τοιχώματος στους μεσεντέριους λεμφαδένες και τη συστηματική κυκλοφορία. Πράγματι, η αυξημένη εντερική διαπερατότητα σε ασθενείς με κίρρωση είναι ένας σημαντικός συνδετικός κρίκος μεταξύ της ΒΥΛΕ και των συστηματικών επιπλοκών της κίρρωσης και αυξάνεται όσο αυξάνεται η βαρύτητα της κίρρωσης [151].

Τα gram (-) εντεροβακτηριοειδή (π.χ. *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.), αλλά και εντερόκοκκοι και είδη στρεπτόκοκκων, είναι τα πιο συχνά μικρόβια που εμπλέκονται στη βακτηριακή αλλόθεση [152]. Σε άτομα χωρίς κίρρωση, βακτηριδιακή αλλόθεση παρατηρείται πολύ σπάνια και σε πολύ μικρό βαθμό, μόνο όταν το βακτηριδιακό φορτίο των μικροβίων εντός του εντερικού σωλήνα ξεπεράσει τα 10^8 /γρ κοπράνων [153]. Η βακτηριδιακή αλλόθεση επιδεινώνεται όσο επιδεινώνεται η ηπατική νόσος. Πειραματικά δεδομένα έδειξαν ότι ποσοστό βακτηριδιακής αλλόθεσης 50% σε παρουσία κίρρωσης με ασκίτη ενώ αντιθέτως 0-10% σε ασθενείς σε κίρρωση χωρίς ασκίτη [154-156]. Λόγω του ότι είναι πρακτικά αδύνατο να ελέγξουμε άμεσα τη βακτηριδιακή αλλόθεση με καλλιέργεια υλικού από μεσεντέριο λεμφαδένα, η διάγνωση της βακτηριδιακής αλλόθεσης γίνεται μέσω της ανίχνευσης στο αίμα των ασθενών διαφόρων βακτηριδιακών προϊόντων, όπως η βακτηριδιακή ενδοτοξίνη ή το λιποπολυσακχαρίδιο και το κυκλοφορούν βακτηριδιακό γενετικό υλικό (bactDNA) [157-159]. Για την ανίχνευση της παρουσίας του λιποπολυσακχαριδίου προτιμάται η μέτρηση της δεσμευτικής πρωτεΐνης του λιποπολυσακχαριδίου (lipopolysaccharide

binding protein [LBP]), μιας πρωτεΐνης οξείας φάσης που παράγεται από το ήπαρ ως απάντηση στην παρουσία του λιποπολυσακχαριδίου. Η LBP δεσμεύει το λιποπολυσακχαρίδιο και το σύμπλεγμα λιποπολυσακχαρίδιο-LBP συνδέεται με το CD14 υποδοχέα του λιποπολυσακχαριδίου που βρίσκεται στη μεμβράνη των μακροφάγων, ώστε να προκαλέσει την ενεργοποίησή τους. Το λιποπολυσακχαρίδιο λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής της (10-30 λεπτά) είναι δύσκολο να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης βακτηριδιακής αλλόθεσης **[160]**. Αντίθετα η LBP αυξάνεται στα ανώτερα επίπεδα 2-3 ημέρες μετά την παροδική μικροβιαμία ή ενδοτοξιναιμία και παραμένει στην κυκλοφορία έως και 72 ώρες, αντανakλώντας καλύτερα από το λιποπολυσακχαρίδιο την αλλόθεση βακτηρίων στους κιρρωτικούς ασθενείς **[161]**. Το bactDNA ανιχνεύεται στο αίμα ή στο ασκитικό υγρό στο 30% των κιρρωτικών ασθενών που παρουσιάζουν ασκитική συλλογή χωρίς αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα **[157,162]**. Επίσης bactDNA έχει ανιχνευτεί σε μεσεντέριους λεμφαδένες στο 60% κιρρωτικών ποντικών με ασκίτη, στο 30% των οποίων η καλλιέργεια του μεσεντέριου λεμφαδένα ήταν αρνητική **[157]**. Η BYΛΕ σχετίζεται με βλάβη των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων. Επιπρόσθετα, το οξειδωτικό στρες, η αυξημένη δράση της οξειδάσης της ξανθίνης και η υπεροξειδωση των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων, προκαλούν αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού ενώ ευνοούν επίσης την καλύτερη προσκόλληση των μικροβίων στον εντερικό βλεννογόνο, καθιστώντας τη βακτηριδιακή αλλόθεση ευκολότερη **[163-165]**. Η αλλόθεση μικροβίων από τον εντερικό αυλό στους μεσεντέριους κοιλιακούς λεμφαδένες προκαλεί την ενεργοποίηση των μακροφάγων και την παραγωγή TNF-α, μέσω του οποίου προκαλείται ενεργοποίηση των T-βοηθητικών (T-helpers [Th]) κυττάρων προς Th1 και την παραγωγή από αυτά ιντερφερόνης γ **[166]**. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και τα Th1 κύτταρα στη συνέχεια εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία προκαλώντας την εκδήλωση μιας συστηματικής φλεγμονώδους διαδικασίας μέσω της έκλυσης προφλεγμονωδών παραγόντων όπως TNF-α και ιντερλευκίνη-6 (interleukin-6 [IL-6]) **[158,167]**. Σε μελέτες κιρρωτικών ασθενών, η συσχέτιση της συμμετοχής των εντερικών βακτηρίων στην πρόκληση συστηματικής ανοσολογικής διεγέρσεως αποδεικνύεται από την ανεύρεση υψηλότερων συγκεντρώσεων προφλεγμονωδών κυτταροκινών στο περιφερικό αίμα αυτών των ασθενών που είχαν

υψηλότερα επίπεδα LBP [168]. Η συσχέτιση αυτή αποδεικνύεται ακόμα πιο πειστικά από το γεγονός ότι η χορήγηση νορφλοξασίνης στους ασθενείς αυτούς είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση του αριθμού των κυκλοφορούντων ενεργοποιημένων μακροφάγων, καθώς και των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυτταροκινών στο αίμα, κάτι που δε συνέβη σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα LBP [168]. Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση που οφείλεται στη βακτηριδιακή αλλόθεση συμβάλει στην επιδείνωση της αρτηριακής και σπλαγχνικής αγγειοδιαστολής που παρατηρείται στην κίρρωση [169,170]. Οι παραγόμενες κυτταροκίνες αλλά και άμεσα η βακτηριδιακή ενδοτοξίνη και τα άλλα βακτηριακά προϊόντα προκαλούν την παραγωγή NO στο σπλαχνικό αγγειακό δίκτυο μέσω της διεγέρσεως της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO [171,172]. Η αύξηση του NO επιτείνει τη σπλαχνική αγγειοδιαστολή και συνεπώς το βαθμό της πυλαίας υπερτάσεως μέσω της αυξημένης επιστροφής αίματος διαμέσου της πυλαίας φλέβας.

7.5 Σύνδεση της βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου με την παραγωγή ανοσοσφαιρινών σε ασθενείς με χρόνιες ηπατοπάθειες

Οι ανοσοσφαιρίνες παράγονται από τα Β-λεμφοκύτταρα είτε ως μεμβρανικές πρωτεΐνες και λειτουργούν ως υποδοχείς του Β-κυττάρου για τα αντιγόνα στη φάση αναγνώρισης της χυμικής ανοσίας, είτε εκκρίνονται σαν διαλυτές πρωτεΐνες του πλάσματος ή ορισμένων εκκρίσεων από τα διαφοροποιημένα Β-κύτταρα(πλάσματοκύτταρα) υπό την επίδραση του αντιγονικού ερεθίσματος. Οι ανοσοσφαιρίνες ή αντισώματα αποτελούν ομάδα γλυκοπρωτεϊνών με παρόμοια δομή και έχουν ως λειτουργία να εξαλείφουν και να εξουδετερώνουν εξωκυττάριους μικροοργανισμούς και μικροβιακές τοξίνες. Διακρίνονται σε 5 τάξεις ή ισότυπους που καθορίζονται από τις σταθερές περιοχές των βαριών αλυσίδων τους. Οι πέντε ισότυποι των ανοσοσφαιρινών είναι οι IgG, IgM, IgA, IgD και IgE που χαρακτηρίζονται αντίστοιχα από τις βαριές αλυσίδες γ, μ, α, δ και ε. Υπάρχουν επίσης δυο ισότυποι των ελαφρών αλυσίδων οι κ και οι λ που καθορίζονται από τις διαφορές στην αλληλουχία των αμινοξέων στη σταθερή περιοχή των ελαφρών αλυσίδων. Οι ισότυποι IgG, IgM, IgA είναι αυτοί που βρίσκονται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στον ορό. Η ανοσοσφαιρίνη IgG αποτελεί το 75% του συνόλου των ανοσοσφαιρινών

και είναι ο κύριος ισότυπος στο αίμα και στους ιστούς. Υπάρχουν 4 υποτάξεις της ανοσοσφαιρίνης IgG: η IgG1 (70%) ο οποίος είναι κυρίως εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι πρωτεϊνικών αντιγόνων, η IgG2 (20%) ο οποίος είναι αντισώματα έναντι πολυσακχαριτών, η IgG3 (8%) ο οποίος είναι αντισώματα έναντι ιών και η IgG4(2%). Οι IgG1 και IgG3 είναι υπεύθυνες για την οψωνινοποίηση των αντιγόνων με στόχο τη φαγοκυττάρωση. Όλες οι υποτάξεις της IgG, εκτός της IgG4 ενεργοποιούν την κλασική οδό του συμπληρώματος. Η IgM είναι η πρώτη ανοσοσφαιρίνη της πρωτογενούς ανοσιακής απάντησης. Ενεργοποιεί την κλασική οδό του συμπληρώματος και συναθροίζει τα αντιγόνα. Αποτελεί τον υποδοχέα του B λεμφοκυττάρου και έχει ρόλο ως εκκριτική ανοσοσφαιρίνη. Η IgA είναι η κυρίαρχη τάξη στις εκκρίσεις και απαντά ως μονομερής ή διμερής στον ορό. Η ποσοτική μέτρηση των ανοσοσφαιρινών του ορού γίνεται με νεφελομετρία **[173,174]**.

Η αυξημένη παραγωγή ανοσοσφαιρινών είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό των ασθενών με κίρρωση και άλλες χρόνιες ηπατικές παθήσεις όλων των αιτιολογιών και ιδιαίτερα στην κίρρωση **[175]**. Σε ορισμένα χρόνια ηπατικά νοσήματα ακόμη και χωρίς εγκατεστημένη κίρρωση παρατηρείται αύξηση συγκεκριμένων ανοσοσφαιρινών του ορού όπως IgG στην αυτοάνοση ηπατίτιδα, IgM στην πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα και IgA στην αλκοολική ηπατική νόσο **[176-179]**. Το αίμα στο πυλαίο φλεβικό σύστημα περιέχει βακτηριακά προϊόντα που προέρχονται από τα βακτήρια του λεπτού και του παχέος εντέρου **[180-181]**. Το ήπαρ υποδέχεται το αίμα της πυλαίας φλέβας και παίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική απόκριση έναντι των αντιγόνων του εντέρου **[180]**. Τα ηπατικά ενδοθηλιακά κύτταρα, τα κύτταρα Kupffer και κύτταρα του ανοσοποιητικού (όπως μακροφάγα και T λεμφοκύτταρα) αφθονούν στο ήπαρ **[182]**. Σε ένα υγιές ήπαρ, τα κύτταρα Kupffer είναι κυρίως υπεύθυνα για την απομάκρυνση των αντιγόνων **[183]**. Το πάσχον ήπαρ αποτυγχάνει να απομακρύνει τα αντιγόνα και τις ενδοτοξίνες που απορροφώνται από το έντερο αφενός μεν λόγω της ηπατικής βλάβης αφετέρου επειδή παρακάμπτουν το ήπαρ μέσω της παράπλευρης κυκλοφορίας **[184,185]**. Αυτό επιτρέπει στα αντιγόνα και τις ενδοτοξίνες να έχουν συνεχή πρόσβαση στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος **[186]** και συνεπώς στη μη ειδική ενεργοποίηση πολλών διαφορετικών κλώνων κυττάρων και του πολλαπλασιασμού των πλασματοκυττάρων που παράγουν ανοσοσφαιρίνες

[187,188]. Πράγματι, προηγούμενες μελέτες έδειξαν αυξημένη σύνθεση ανοσοσφαιρινών ορού στους λεμφαδένες και τον σπλήνα **[189,190]**. Φαίνεται ότι η BΥΛΕ και η βακτηριακή αλλόθεση μπορούν να σχετίζονται με τα υψηλά επίπεδα ανοσοσφαιρινών που παρατηρούνται στην εξέλιξη των χρόνιων ηπατικών νοσημάτων και ιδιαίτερα σε ασθενείς με κίρρωση **[191]**.

Επιπρόσθετα, οι υποδοχείς TRL αναγνωρίζουν βακτηριακά προϊόντα και εκτός από την πρόκληση ηπατικής φλεγμονώδους αντίδρασης παίζουν σημαντικό ρόλο στην διέγερση παραγωγής ανοσοσφαιρινών **[124]**. Πράγματι το λιποπολυσακχαρίδιο έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα μιτογόνο των Β-κυττάρων ενώ παράλληλα ενεργοποιεί υποδοχείς TLRs στα Β-λεμφοκύτταρα μνήμης και τα πλασματοκύτταρα και παράγονται ανοσοσφαιρίνες **[188,192]**. Ο TLR9 έχει σχετιστεί με αυξημένα επίπεδα IgA σε ασθενείς με αλκοολική ηπατική νόσο **[193]** ενώ η ενεργοποίηση των πλασματοκυττάρων με τη μεσολάβηση TLR7 έχει επίσης αναφερθεί ότι επάγει τη σύνθεση IgG **[194-196]**. Επίσης, στους ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο μια αύξηση της δραστηριότητας των Th κυττάρων σε συνδυασμό με μείωση της δραστηριότητας των κατασταλτικών T κυττάρων έχει σχετιστεί με αυξημένη παραγωγή IgG **[197]**. Τα αυξημένα επίπεδα γ-σφαιρινών έχουν σχετιστεί με την ανάπτυξη σημαντικής ίνωσης και κίρρωσης σε ασθενείς με ΧΗC καθώς και ΧΗΒ **[198]**.

7.6 Σύνδεση της βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου με την ηπατική ίνωση σε ασθενείς με χρόνιες ηπατοπάθειες

Η βακτηριακή αλλόθεση έχει σχετισθεί με συστηματική φλεγμονή, η οποία έχει αναδειχθεί ως ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην εξέλιξη της χρόνιας ηπατικής νόσου **[199,200]**. Βακτηριακές τοξίνες, όπως το λιποπολυσακχαρίδιο, αναγνωρίζονται από πολλούς κυτταρικούς τύπους όπως ηπατικά ενδοθηλιακά και ενδογενή κύτταρα του ανοσοποιητικού, αστεροειδή κύτταρα, και ηπατοκύτταρα **[156,201,202]**. Ειδικότερα η φλεγμονώδης απόκριση μέσω των κυττάρων Kupffer μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων και να προάγει την ινογένεση **[203-205]**. Η ηπατοκυτταρική βλάβη επίσης προκαλεί την απελευθέρωση άλλων παθογονικών προϊόντων τα οποία προκαλούν συστηματική φλεγμονή ανεξάρτητα από τη βακτηριακή αλλόθεση ενεργοποιώντας τα αστεροειδή κύτταρα

για την παραγωγή κολλαγόνου **[206]**. Πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η επαγόμενη από το λιποπολυσακχαρίδιο ενεργοποίηση του υποδοχέα TLR4 προάγει την ηπατική ίνωση σε μέσω του αυξητικού παράγοντα-βήτα (TGF-β) **[16]**. Ο TLR4 εκφράζεται σε πολλούς τύπους ηπατικών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ηπατικών αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων, των κυττάρων Kupffer και ηπατικών αστεροειδών κυττάρων **[201,207]**. Φλεγμονώδεις δείκτες όπως η IL-6 επίσης σχετίστηκαν θετικά με δείκτες ινογένεσης **[158,208,209]**.

Η ΒΥΛΕ έχει σχετιστεί με επιτάχυνση της ηπατικής ινογένεσης στη ΜΑΛΝΗ μέσω του υποδοχέα TLR4 καθώς διατροφικές συνήθειες αυξάνουν το ποσοστό των Gram-αρνητικών βακτηρίων στον εντερικό αυλό και την παραγωγή λιποπολυσακχαριδίου **[210,211]**. Το λιποπολυσακχαρίδιο διεγείρει την παραγωγή κυτταροκινών όπως ο TNF-α και συνδέεται με τον TLR4. Αυτές οι διεργασίες προκαλούν οξειδωτικό stress το οποίο σχετίζεται με την εμφάνιση και την εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ και αλκοολική νόσο του ήπατος **[138]**. Η αναστολή της σηματοδότησης των φλεγμονωδών διεργασιών μέσω του συμπλέγματος λιποπολυσακχαριδίου-TLR4 με μη απορροφήσιμα αντιβιοτικά μείωσαν την ηπατική ίνωση και την ανάπτυξη της στεατοηπατίτιδας μέσω της αναστολής της ενεργοποίησης των αστεροειδών κυττάρων **[212]**.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι σκοποί της μελέτης ήταν:

1. Να συσχετιστεί η ΒΥΛΕ με τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών του ορού και την ελαστογραφικά εκτιμώμενη ηπατική σκληρία ως δείκτη της ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με κίρρωση και ασθενείς με μη κίρρωτική χρόνια ηπατοπάθεια (αλκοολική νόσο του ήπατος, χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες και μη αλκοολικό λιπώδες ήπαρ)
2. Να συσχετιστεί η ΒΥΛΕ με την φλεγμονώδη δραστηριότητα, τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών του ορού και την ελαστογραφικά εκτιμώμενη ηπατική σκληρία σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη
3. Να συσχετιστεί η ΒΥΛΕ με τις επιπλοκές της πυλαίας υπέρτασης και την πρόγνωση των ασθενών με κίρρωση

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

9.1 Ασθενείς και σχεδιασμός της μελέτης

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο λόγω ΑΛΝΗ, χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας (ΧΗΒ και ΧΗC) και ΜΑΛΝΗ οι οποίοι παρακολουθούνταν στο Εξωτερικό Ηπατολογικό Ιατρείο της Α' Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Η μελέτη διήρκεσε από το Μάιο του 2017 έως το Μάιο του 2021. Οι ασθενείς παρακολουθούνταν έως τον Μάιο του 2024, τη μεταμόσχευση ήπατος ή το θάνατο. Μελετήθηκαν 4 ομάδες ασθενών με χρόνια ηπατική νόσο λόγω και 1 ομάδα υγιών εθελοντών. Η μία ομάδα συμπεριέλαβε ασθενείς με εγκατεστημένη κίρρωση του ήπατος λόγω οποιασδήποτε από τις ανωτέρω αιτιολογίες και οι άλλες 3 ασθενείς χωρίς κίρρωση. Η διάγνωση της ΑΛΝΗ έγινε με βάση το ιστορικό κατανάλωσης αλκοόλ (>60γρ/ημέρα οι άνδρες και >50γρ/ημέρα οι γυναίκες) και τον αποκλεισμό άλλων αιτιών χρόνιας ηπατικής νόσου. Η διάγνωση της ΧΗΒ έγινε με βάση την παρουσία αντιγόνου επιφανείας (HbsAg) και αντιπυρηνικού αντιγόνου (anti-core). Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με ιστορικό ανιχνεύσιμου HBVDNA. Η διάγνωση της ΧΗC έγινε με βάση την παρουσία αντισώματος έναντι του ιού της ηπατίτιδας C και θετικού HCVRNA. Η διάγνωση της ΜΑΛΝΗ έγινε με βάση τα υπερηχογραφικά ευρήματα και τον αποκλεισμό άλλων αιτιών στεάτωσης ή χρόνιας ηπατικής νόσου. Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή στεάτωση. Η διάγνωση της κίρρωσης του ήπατος βασίστηκε σε συνδυασμό κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων, ενδοσκοπικών ευρημάτων (πυλαία υπερτασική γαστροπάθεια, γαστροοισοφαγικοί κίρσοι) και τον απεικονιστικών ευρημάτων (κίρρωτική απεικόνιση ήπατος στον υπέρηχο, την αξονική τομογραφία ή την ελαστογραφία ήπατος) ή τη βιοψία ήπατος. Η ρήξη αντιρρόπησης βασίστηκε στο ιστορικό κλινικά εμφανούς ασκίτη, κίρσορραγίας ή ηπατικής εγκεφαλοπάθειας ή στο συνδυασμό αυτών. Όλοι οι ασθενείς και οι υγιείς εθελοντές ανήκαν στο ηλικιακό εύρος 18 έως 75 ετών. Ως θάνατος λόγω της κίρρωσης ορίστηκε αυτός που οφειλόταν σε επιπλοκή της πυλαίας υπέρτασης, ηπατοκυτταρικό καρκίνο ή βακτηριακή λοίμωξη.

Τα κριτήρια αποκλεισμού για τους ασθενείς όλων των ομάδων ήταν: α) η λήψη πρε- και προβιοτικών, αντιβιοτικών, προκινητικών ή αντιόξινη θεραπεία τις τελευταίες έξι εβδομάδες πριν την είσοδο στη μελέτη, β) ιστορικό βακτηριακής λοίμωξης (συμπεριλαμβανομένης της αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας σε ασθενείς με κίρρωση) τις τελευταίες τέσσερις εβδομάδες πριν την είσοδο στη μελέτη, γ) ιστορικό κακοήθειας (συμπεριλαμβανομένου του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος), δ) ιστορικό καρδιαγγειακής, πνευμονικής ή νεφρικής νόσου και ε) μη ελεγχόμενος σακχαρώδης διαβήτης. Όσον αφορά τους ασθενείς με κίρρωση άλλα κριτήρια εξαίρεσης ήταν: α) ασκίτης ανθεκτικός στη διουρητική θεραπεία, β) ιστορικό ηπατικής εγκεφαλοπάθειας ή κιρσορραγίας τις τελευταίες τέσσερις εβδομάδες πριν την είσοδο στη μελέτη, γ) θρόμβωση πυλαίας φλέβας, δ) επίπεδα χολερυθρίνης ορού $>5\text{mg/dL}$ ή/και INR >2.5 , ε) πρόσφατη (εντός των τελευταίων 6 μηνών) ή ενεργός κατανάλωση αλκοόλ, ζ) Child-Pugh σκορ >12 πόντους και η) διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση (transjugular intrahepatic portosystemic shunt: TIPS). Όλοι οι ασθενείς με κίρρωση είχαν επίπεδα κρεατινίνης ορού σταθερά $<1.5\text{ mg/dL}$ προ της εισόδου στη μελέτη. Η λήψη διουρητικών και β-αποκλειστών συνεχίστηκε στη διάρκεια της μελέτης. Οι ασθενείς με ασκίτη λάμβαναν διατροφή φτωχή σε νάτριο.

Την ημέρα πριν την έναρξη της μελέτης καταγράφονταν τα εξής δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά: ηλικία, φύλο, και όσον αφορά τους ασθενείς με κίρρωση, η αιτιολογία της κίρρωσης, το ιστορικό κιρσορραγίας και ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και η λήψη β-αποκλειστών. Όλοι οι ασθενείς και οι υγιείς εθελοντές υποβλήθηκαν σε εργαστηριακές εξετάσεις οι οποίες περιλάμβαναν γενική αίματος, βιοχημικό έλεγχο της ηπατικής και της νεφρικής λειτουργίας και έλεγχο της πήκτικότητας του αίματος. Η βαρύτητα της κίρρωσης καθορίστηκε με το MELD score και την σταδιοποίηση κατά Child-Pugh. Την ημέρα της μελέτης στις 8 π.μ., ύστερα από νηστεία νυκτός, λαμβάνονταν δείγματα αίματος για τον εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας και τον ποσοτικό προσδιορισμό στον ορό των ανοσοσφαιρινών IgG, IgA και IgM. Όσον αφορά τους ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη λαμβάνονταν επιπρόσθετα δείγματα ορού για την μέτρηση δεικτών της φλεγμονώδους δραστηριότητας όπως δεσμευτική πρωτεΐνη του λιποπολυσακχαριδίου (LBP), του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF- α) και της

ιντερλευκίνης 6 (IL-6) τα οποία αποθηκεύτηκαν στους -80°C μέχρι την ανάλυσή τους. Η δοκιμασία εκπνοής υδρογόνου (Hydrogen breath test [HBT]) πραγματοποιήθηκε μετά την αιμοληψία. Σε όλους τους ασθενείς και τους υγιείς εθελοντές πραγματοποιήθηκε μέτρηση της ηπατικής σκληρίας ως δείκτη της ηπατικής ίνωσης εντός μίας εβδομάδας από την HBT με ελαστογραφία διατμητικών κυμάτων (shear wave elastography [SWE]).

9.2 Προσδιορισμός της βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου

Η HBT με λακτουλόζη είναι η μέθοδος η οποία χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση της ΒΥΛΕ. Στη δοκιμασία αυτή το εκπνεόμενο υδρογόνο υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας έναν αέριο χρωματογράφο Micro meter H_2 (Micro Medical Rochester, Kent, UK) και τα αποτελέσματα εκφράστηκαν σε σωματίδια ανά εκατομμύριο (parts per million [ppm]). Την προηγούμενη ημέρα, οι ασθενείς έπρεπε να καταναλώσουν γεύμα μειωμένης περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες και να παραμείνουν νηστικοί τουλάχιστον 12 ώρες προ της HBT για να ελαχιστοποιηθεί η εκπνοή υδρογόνου. Η φυσική άσκηση και το κάπνισμα δεν επιτρέπεται για δύο ώρες πριν τη δοκιμασία αλλά και κατά τη διάρκειά της ώστε να εμποδιστεί ο υπεραερισμός και τυχόν μεταβολές στην συγκέντρωση του εκπνεόμενου υδρογόνου. Πριν την έναρξη της δοκιμασίας ο ασθενής έπρεπε να έχει καθαρή στοματική κοιλότητα για να αποφευχθεί η πιθανότητα λήψης στοματικών βακτηρίων. Η HBT πραγματοποιούνταν αμέσως μετά τη λήψη της λακτουλόζης. Πριν τη λήψη της λακτουλόζης λαμβάνονταν συνολικά τέσσερις μετρήσεις εκπνεόμενου υδρογόνου και γινόταν ο υπολογισμός του μέσου όρου των τιμών, ο οποίος αποτελούσε τη βασική τιμή. Στη συνέχεια χορηγούνταν 10g λακτουλόζης σε διάλυμα 20ml και δείγματα εκπνεόμενου αέρα λαμβάνονταν κάθε 15 λεπτά για χρονικό διάστημα 120 λεπτών. Μια μέτρηση εκπνεόμενου υδρογόνου >20 ppm στα πρώτα 90 λεπτά της μέτρησης θεωρήθηκε διαγνωστική για ΒΥΛΕ.

9.3 Αντιδραστήρια

Τα αντιδραστήρια LEGENDplex™ Human TNF- α Capture Bead B3, 13X (Cat. No. 740053, Biolegend, USA) και το LEGENDplex™ Human IL-6 Capture Bead A7, 13X (Cat. No. 740044, Biolegend, USA) χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση των επιπέδων του TNF- α και IL-6 στον ορό. Η επεξεργασία των δειγμάτων έγινε με την τεχνική της κυτταρομετρίας ροής (BD FACSCalibur Flow Cytometer) χρησιμοποιώντας λογισμικό CellQuest V3 Software (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) και η ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση LEGENDplex™ Data Analysis Software V8.0 (BioLegend, USA). Τα κατώτερα όρια ανίχνευσης των παραπάνω παραγόντων ήταν: 1.97 pg/ml για τον TNF- α και 2.01 pg/ml για την IL-6. Η LBP μετρήθηκε στον ορό με τη μέθοδο ELISA (ALX-850-304-KI01, Enzo Life sciences, Farmingdale, NY, USA). Η ευαισθησία της μεθόδου ήταν 5ng/ml. Ο ποσοτικός προσδιορισμός IgG, IgA και IgM στον ορό προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο της νεφελομετρίας σε συσκευή IMMAGE 800 (Beckman Coulter, Brea, CA, USA). Το εύρος των φυσιολογικών τιμών ήταν: IgG: 690–1680 mg/dl, IgM: 40–235 mg/dl και IgA: 72–400 mg/dl.

9.4 Shear Wave ελαστογραφία ήπατος

Η δισδιάστατη (2D) SWE πραγματοποιήθηκε με το υπερηχογραφικό σύστημα Aixplorer (Supersonic Imagine S.A, Aix-en-Provence, France) εφοδιασμένο με ελαστογραφικό Software και μετατροπέα convex array. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από έμπειρο υπερηχογραφιστή με άνω των 7 ετών εμπειρία στις ελαστογραφικές μετρήσεις. Η 2D SWE είναι μία μέθοδος διαγνωστικής απεικόνισης έχει την ικανότητα ποσοτικοποίησης των ιστών, μέσα από τον υπολογισμό της ταχύτητας των εγκάρσιων κυμάτων όπως αυτά διαδίδονται στον ιστό. Τα εγκάρσια κύματα είναι είδη μηχανικών κυμάτων που διαδίδονται σε στερεά σώματα. Στην SWE χρησιμοποιείται η δυναμική διέγερση προκειμένου να παραχθούν εγκάρσια κύματα στο σώμα. Ειδικότερα, στην 2D SWE τα εγκάρσια κύματα παράγονται μέσω της τεχνικής κρουστικής δύναμης (Acoustic Radiation Force Impulse [ARFI]) η οποία δημιουργείται από τον ηχοβολέα. Στη συνέχεια ακολουθεί η διάδοση των εγκάρσιων κυμάτων με χαμηλή ταχύτητα και με κατεύθυνση κάθετη ως

προς τα κύματα των υπερήχων. Στην 2D SWE δημιουργούνται πολλαπλές ζώνες οι οποίες προκαλούν παλμούς ώθησης σε ταχεία διαδοχή. Οι διεγέρσεις αυτές χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της μετατόπισης/παραμόρφωσης του ιστού στον οποίο συμβαίνει η διάδοση των κυμάτων. Η παραπάνω διεργασία έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία εικόνας από την οποία μετράται η ελαστικότητα του παρεγχύματος του ήπατος στην προκειμένη περίπτωση [213]. Στην 2D SWE υπάρχει η δυνατότητα να παράγονται πλαίσια εικόνων (frames) σε αριθμό >4.000 εικόνες ανά δευτερόλεπτο. Ο ρυθμός με τον οποίο παράγονται τα frames εξαρτάται από δύο βασικούς παράγοντες: τον χρόνο που απαιτείται για να αποκτηθούν όλα τα δεδομένα από το υπερηχογραφικό σύστημα ώστε να δημιουργηθεί η τελική εικόνα και το χρόνο καθυστέρησης του συστήματος πριν να έχει τη δυνατότητα να δεχτεί ξανά δεδομένα για την επόμενη εικόνα. Η ταχύτητα διάδοσης των εγκάρσιων κυμάτων υπολογίζεται στο έγχρωμο ελαστογράμα και εκφράζεται σε μονάδες μέτρησης m/s ή με βάση το μοντέλο ελαστικότητας του Young σε μονάδες μέτρησης Kilopascals (kPa). Στην 2D SWE η έγχρωμη εικόνα του ελαστογράματος προβάλλεται πάνω στην εικόνα του απλού υπερηχογραφήματος όπως φαίνεται στην **Εικόνα 9**.



Εικόνα 9. Περιοχή ενδιαφέροντος (έγχρωμο πλαίσιο) που προβάλλεται πάνω στην εικόνα του υπερηχογραφήματος Στην έγχρωμη περιοχή ενδιαφέροντος γίνονται οι μετρήσεις σε σχέση με την ελαστικότητα του ηπατικού ιστού.

Η εξέταση πραγματοποιήθηκε μετά από νηστεία 4-6 ωρών, με τον ασθενή σε ύπτια θέση και το δεξιό του βραχίονα σε απαγωγή. Στους ενήλικες προτείνεται επίσης και κράτημα της αναπνοής για λίγα δευτερόλεπτα αφού οι αναπνευστικές κινήσεις μπορεί να επηρεάσουν το χρώμα στην εικόνα της εξέτασης. Η κεφαλή του ηχοβολέα του μηχανήματος παραγωγής υπερήχων τοποθετείται κάθετα στην ηπατική κάψα και ασκείται τόση πίεση ώστε να επιτυγχάνεται σταθερή επαφή της με το μεσοπλεύριο διάστημα. Η κορυφή του ελαστογράφου συνιστάται να απέχει περίπου 1 εκατοστό από την ηπατική κάψα και η μέση γραμμή του ελαστογράφου συνιστάται να απέχει περίπου 3-6 εκατοστά από την ηπατική κάψα. Για την αξιόπιστη εκτίμηση της ίνωσης, πραγματοποιήθηκαν περίπου 10 μετρήσεις της ηπατικής ελαστικότητας [214]. Η κατάταξη των ασθενών από F0 έως F4 έγινε με βάση τις τιμές της ηπατικής σκληρίας όπως απεικονίζονται στον **Πίνακα 3**.

9.5 Στατιστική ανάλυση

Τα ποιοτικά χαρακτηριστικά μελετήθηκαν ως σχετικές (%) συχνότητες και για τη σύγκρισή τους χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Pearson's Chi-square test. Οι συνεχείς ποσοτικές μεταβλητές περιγράφηκαν ως μέση τιμή $\pm$ τυπικό σφάλμα (mean $\pm$ standard error [SEM]) και για τη σύγκρισή τους εφαρμόστηκε το κριτήριο Student's t-test. Οι συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών της μελέτης πραγματοποιήθηκαν με τη μέθοδο Spearman και αξιολογήθηκαν με τον συντελεστή συσχέτισης [correlation coefficients (r)]. Η μέθοδος Kaplan–Meier χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμήσει την αθροιστική πιθανότητα της επιβίωσης και οι διαφορές συγκρίθηκαν με το log-rank test. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας σε όλες της αναλύσεις θεωρήθηκε η τιμή $p < 0.05$. Για τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων εφαρμόστηκε το πρόγραμμα IBM SPSS statistics έκδοση 19 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

10.1 Χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

Η μελέτη συμπεριέλαβε 115 ασθενείς με κίρρωση και 108 ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια χωρίς κίρρωση: 35 με ΑΛΝΗ, 32 με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα (25 με ΧΗΒ και 7 με ΧΗC) και 41 με ΜΑΛΝΗ. Επίσης εκτιμήθηκαν 15 υγιείς εθελοντές. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των υγιών εθελοντών φαίνονται στον **Πίνακα 13**. Μεταξύ των ασθενών με ΑΛΝΗ, 22 (62.8%) είχαν διακόψει την κατανάλωση αλκοόλ >6 μήνες κατά την είσοδο στη μελέτη. Όλοι οι ασθενείς με ΧΗΒ λάμβαναν θεραπεία με αντικά σκευάσματα και είχαν μη ανιχνεύσιμο HBVDNA ενώ όλοι οι ασθενείς με ΧΗC είχαν λάβει από του στόματος αντική θεραπεία και είχαν πετύχει ίαση.

Πίνακας 13. Χαρακτηριστικά των ασθενών και των υγιών εθελοντών που συμμετείχαν στη μελέτη						
	Κίρρωση (n=115)	Χρόνια ηπατοπάθεια χωρίς κίρρωση (n=108)	ΑΛΝΗ (n=35)	Ιογενής (n=32)	ΜΑΛΝΗ (n=41)	Υγιείς εθελοντές (n=15)
Ηλικία (έτη)	55.2±1.8	52.8±2.2	52±2.4	50±1.9	53.6±2.1	50±3.9
Άρρεν φύλο (n,%)	72 (62.6%)	66 (61.1%)	26 (74.2%)	18 (56.2%)	22 (53.6%)	9 (60%)
ΒΥΛΕ (%)	78 (67.8%)	12 (11.1%)	5 (14.2%)	3 (9.3%)	4 (9.7%)	1 (6.6%)
Μέγιστη συγκέντρωση εκπνεόμενου H ₂ (ppm)	23.7±1.6	12.5±1.6	13.7±1.8	11.2±1.3	12±1.8	9±1.4
IgG (mg/dl)	1455±45	1134±38	1152±32	1102±39	1164±47	1094±28
IgA (mg/dl)	433±22	430±23	444±26	426±19	418±27	420±16
IgM (mg/dl)	126±11	119±10	113±7	124±9	120±12	119±10
Ηπατική σκληρία (kPa)	21.4±1	6.8±0.6	7±0.8	6.4±0.5	6.6±0.7	4.3±0.2
F0		93 (86.1%)	28 (80%)	29 (90.6%)	36 (87.8%)	15 (100%)
F1		9 (8.3%)	4 (11.4%)	2 (6.2%)	3 (7.3%)	
F2		5 (4.6%)	2 (5.7%)	1 (3.1%)	2 (4.8%)	
F3		1 (0.9%)	1 (2.8%)			
F4	115 (100%)					

Το ποσοστό της ΒΥΛΕ ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς με κίρρωση (67.8%), έναντι αυτών με χρόνια ηπατοπάθεια χωρίς κίρρωση συνολικά (11.1%), ΑΛΝΗ (14.2%), χρόνια ιογενή ηπατίτιδα (9.3%), ΜΑΛΝΗ (9.7%) και των υγιών εθελοντών (6.6%) ($p < 0.001$ για όλες τις συγκρίσεις). Παρόμοιες σημαντικές διαφορές διαπιστώθηκαν στις συγκεντρώσεις του εκπνεόμενου υδρογόνου (**Πίνακας 14**). Αξίζει να σημειωθεί ότι το ποσοστό της ΒΥΛΕ ήταν υψηλότερο σε ασθενείς με ΑΛΝΗ που συνέχιζαν τη χρήση αλκοόλ (4/13 [30.7%]) συγκριτικά με τους ασθενείς με ιογενείς ηπατίτιδες ($p = 0.07$) και ΜΑΛΝΗ ($p = 0.06$) καθώς και τους υγιείς εθελοντές ($p = 0.09$).

Οι τιμές της ανοσοσφαιρίνης IgG ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς με κίρρωση έναντι αυτών με χρόνια ηπατοπάθεια χωρίς κίρρωση συνολικά, ΑΛΝΗ, χρόνια ιογενή ηπατίτιδα, ΜΑΛΝΗ και των υγιών εθελοντών ($p < 0.001$ για όλες τις συγκρίσεις) ενώ δεν σημειώθηκαν διαφορές στις τιμές των άλλων ανοσοσφαιρινών. Τα επίπεδα όλων των ανοσοσφαιρινών ήταν παρόμοια στις ομάδες των ασθενών με χρόνια ηπατοπάθεια χωρίς κίρρωση και τους υγιείς εθελοντές (**Πίνακας 14**). Οι τιμές της ανοσοσφαιρίνης IgA δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων των ασθενών και των υγιών εθελοντών ωστόσο ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς με ΑΛΝΗ που συνέχιζαν τη χρήση αλκοόλ (492 ± 34 mg/dl) συγκριτικά με τους ασθενείς με κίρρωση ($p = 0.04$), ΜΑΛΝΗ ($p = 0.02$), ιογενείς ηπατίτιδες ($p = 0.03$) και τους υγιείς εθελοντές ($p < 0.009$).

Οι τιμές της ηπατικής σκληρίας ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς με κίρρωση έναντι αυτών με χρόνια ηπατοπάθεια χωρίς κίρρωση συνολικά, ΑΛΝΗ, χρόνια ιογενή ηπατίτιδα, ΜΑΛΝΗ και των υγιών εθελοντών ($p < 0.001$ για όλες τις συγκρίσεις). Η ηπατική σκληρία ήταν παρόμοια στις ομάδες των ασθενών με χρόνια ηπατοπάθεια χωρίς κίρρωση και τους υγιείς εθελοντές (**Πίνακας 14**).

Πίνακας 14. Σύγκριση των δεδομένων της ΒΥΛΕ, των ανοσοσφαιρινών και της ηπατικής σκληρίας.						
	ΒΥΛΕ (%)	Μέγιστη συγκέντρωση εκπνεόμενου H₂	IgG	IgA	IgM	Ηπατική σκληρία
Κίρρωση vs. χρόνια ηπ/θεια χωρίς κίρρωση	P<0.001	P<0.001	P<0.001	NS	NS	P<0.001
Αλκοολική	P<0.001	P<0.001	P<0.001	NS	NS	P<0.001
Ιογενής	P<0.001	P<0.001	P<0.001	NS	NS	P<0.001
ΜΑΛΝΗ	P<0.001	P<0.001	P<0.001	NS	NS	P<0.001
Υγιείς εθελοντές vs. χρόνια ηπατοπάθεια						
Κίρρωση	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001
Αλκοολική	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Ιογενής	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ΜΑΛΝΗ	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Χρόνιες ηπατοπάθειες χωρίς κίρρωση						
Αλκοολική vs. ιογενής	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Αλκοολική vs. ΜΑΛΝΗ	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Ιογενής vs. ΜΑΛΝΗ	NS	NS	NS	NS	NS	NS

10.2 Ασθενείς με χρόνιες ηπατοπάθειες χωρίς κίρρωση του ήπατος

10.2.1 Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών και ηπατική σκληρία σε ασθενείς με και χωρίς βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου

10.2.1.1 Αλκοολική νόσος του ήπατος

Οι ασθενείς με ΑΛΝΗ και ΒΥΛΕ είχαν υψηλότερες τιμές IgG χωρίς ωστόσο η διαφορά να φτάσει την στατιστική σημαντικότητα (**Πίνακας 15**).

10.2.1.2 Ιογενείς ηπατίτιδες

Μόνο 3 ασθενείς με ιογενείς ηπατίτιδες είχαν ΒΥΛΕ οπότε δεν μπορεί να γίνει σύγκριση αποτελεσμάτων με τους ασθενείς χωρίς ΒΥΛΕ (n=29).

Πίνακας 15. Μέγιστη συγκέντρωση εκπνεόμενου υδρογόνου, επίπεδα ανοσοσφαιρινών ορού και ηπατική σκληρία σε ασθενείς με αλκοολική νόσο του ήπατος χωρίς κίρρωση με και χωρίς ΒΥΛΕ			
	ΒΥΛΕ (n=5)	Χωρίς ΒΥΛΕ (n=30)	p
IgG (mg/dl)	1163±72	1138±44	NS (0.08)
IgA (mg/dl)	439±35	430±22	NS
IgM (mg/dl)	111±18	115±8	NS
Ηπατική σκληρία (kPa)	7±1.2	6.8±0.9	NS

10.2.1.3 Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος

Μόνο 4 ασθενείς με ΜΑΛΝΗ είχαν ΒΥΛΕ. Οι ασθενείς με ΜΑΛΝΗ και ΒΥΛΕ είχαν υψηλότερες τιμές ηπατικής σκληρίας συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΒΥΛΕ ωστόσο η διαφορά να φτάσει την στατιστική σημαντικότητα (**Πίνακας 16**).

Πίνακας 16. Μέγιστη συγκέντρωση εκπνεόμενου υδρογόνου, επίπεδα ανοσοσφαιρινών ορού και ηπατική σκληρία σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ χωρίς κίρρωση με και χωρίς ΒΥΛΕ			
	ΒΥΛΕ (n=4)	Χωρίς ΒΥΛΕ (n=37)	p
IgG (mg/dl)	1170±68	1162±48	NS
IgA (mg/dl)	419±37	417±24	NS
IgM (mg/dl)	122±19	119±11	NS
Ηπατική σκληρία (kPa)	6.7±1	6.5±0.8	NS (0.09)

10.3 Ασθενείς με κίρρωση του ήπατος

10.3.1 Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με και χωρίς βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου

Μεταξύ των 115 ασθενών με κίρρωση, οι 80 (69.5%) είχαν ασκίτη (**Πίνακας 17**). Η μέγιστη συγκέντρωση του εκπνεόμενου υδρογόνου ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με ΒΥΛΕ συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΒΥΛΕ (37.7±2.3 vs. 10.6±0.4 ppm; P<0.001). Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ΒΥΛΕ σχετικά με

τα δημογραφικά χαρακτηριστικά. Οι ασθενείς με ΒΥΛΕ συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΒΥΛΕ είχαν σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασκίτη σε σχέση με αυτούς χωρίς ΒΥΛΕ (90.6% έναντι 43.1%, $p<0.001$). Οι ομάδες ασθενών με ΒΥΛΕ και χωρίς ΒΥΛΕ είχαν παρόμοια ποσοστά ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και κίρρωσης.

10.3.2 Συσχέτιση της βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου με την βαρύτητα της κίρρωσης

Η βαρύτητα της ηπατικής νόσου ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με ΒΥΛΕ έναντι αυτών χωρίς ΒΥΛΕ σύμφωνα με την Child-Pugh σταδιοποίηση ($p=0.001$). Το ποσοστό της ΒΥΛΕ ήταν σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς με Child-Pugh C έναντι αυτών με Child-Pugh A κίρρωση (10/14 [71.4%] έναντι 17/47 [36.1%], $p<0.001$) καθώς και σε ασθενείς με Child-Pugh B έναντι αυτών με Child-Pugh A κίρρωση (38/54 [70.3%] έναντι 17/47 [36.1%], $p=0.01$) ενώ δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών με Child-Pugh B και C κίρρωση.

Πίνακας 17. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του συνόλου των ασθενών με κίρρωση του ήπατος και αυτών με και χωρίς ΒΥΛΕ				
	Σύνολο (n=115)	ΒΥΛΕ (n=64)	Χωρίς ΒΥΛΕ (n=51)	p
Ηλικία (έτη)	55.2±1.8	54.9±1.7	55.4±1.9	NS
Άρρεν φύλο (n,%)	72 (62.6%)	38 (59.3%)	34 (60.7%)	NS
Αιτιολογία κίρρωσης (αλκοόλ/ιογενείς/ΜΑΛΝΗ)	84/19/12	50/10/4	44/9/3	NS
Ιστορικό ασκίτη (n,%)	80 (69.5%)	58 (90.6%)	22 (43.1%)	<0.001
Ιστορικό κίρρωσης (n,%)	17 (14.7%)	11 (17.1%)	6 (11.7%)	NS
Ιστορικό ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (n,%)	7 (6%)	5 (7.8%)	2 (3.9%)	NS (p=0.07)
MELD score	12.9±1.4	13.1±1.3	12.8±1.5	NS (p=0.08)
Child-Pugh A/B/C	47/54/14	17/38/10	30/16/4	0.001
Λήψη β-αποκλειστών (n,%)	64 (55.6%)	38 (59.3%)	26 (50.9%)	NS
Διαβήτης (n,%)	27 (23.4%)	18 (28.1%)	9 (17.6%)	NS

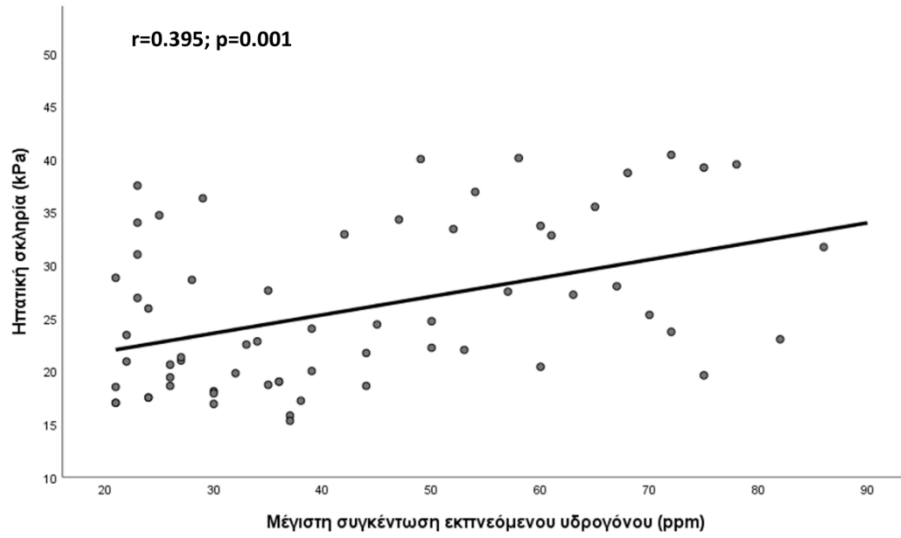
10.3.3 Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών και ηπατική σκληρία σε ασθενείς με και χωρίς βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου

Οι ασθενείς με κίρρωση και ΒΥΛΕ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IgG ορού ($p=0.001$) ενώ οι τιμές IgA και IgM ορού δεν διέφεραν σημαντικά. Η ηπατική σκληρία ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με ΒΥΛΕ έναντι αυτών χωρίς ΒΥΛΕ (25.8 ± 0.9 έναντι 21 ± 0.8 kPa, $p=0.01$) (**Πίνακας 18**).

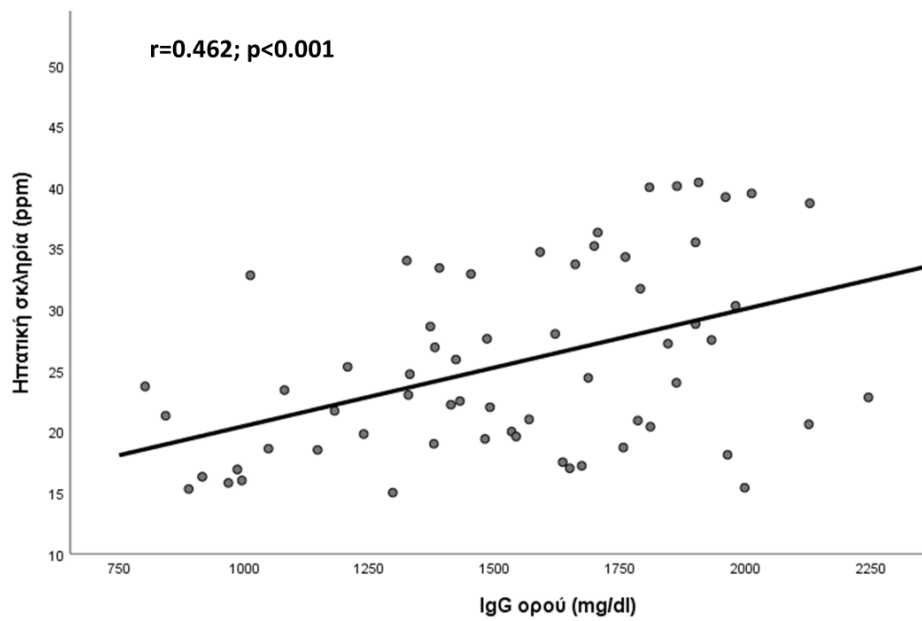
Πίνακας 18. Μέγιστη συγκέντρωση εκπνεόμενου υδρογόνου, επίπεδα ανοσοσφαιρινών ορού και ηπατική σκληρία σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος με και χωρίς ΒΥΛΕ			
	ΒΥΛΕ (n=64)	Χωρίς ΒΥΛΕ (n=51)	p
IgG (mg/dl)	1563 $\pm$ 48	1325 $\pm$ 46	0.001
IgA (mg/dl)	438 $\pm$ 25	423 $\pm$ 22	NS
IgM (mg/dl)	127 $\pm$ 10	125 $\pm$ 12	NS
Ηπατική σκληρία (kPa)	25.8 $\pm$ 0.9	21 $\pm$ 0.8	0.01

10.3.4 Συσχέτιση της ηπατικής σκληρίας με την μέγιστη συγκέντρωση του εκπνεόμενου υδρογόνου και τις ανοσοσφαιρινών ορού

Μεταξύ των ασθενών με ΒΥΛΕ, οι τιμές της ηπατικής σκληρίας συσχετίστηκαν σημαντικά με τη μέγιστη συγκέντρωση του εκπνεόμενου υδρογόνου ($r=0.395$; $p=0.001$) (**Σχήμα 1**) και με τις τιμές IgG ορού ($r=0.462$; $p<0.001$) (**Σχήμα 2**). Δεν σημειώθηκαν σημαντικές συσχετίσεις στους ασθενείς χωρίς ΒΥΛΕ.



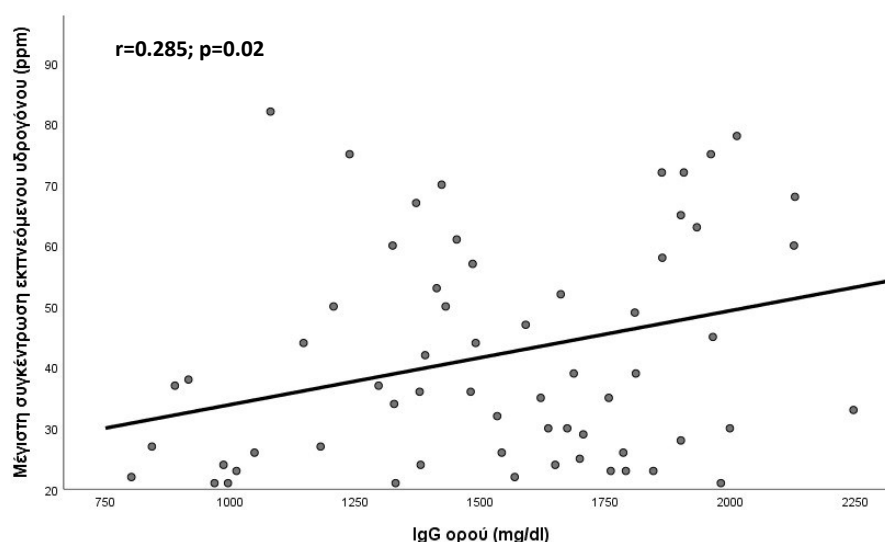
Σχήμα 1. Συσχέτιση της ηπατικής σκληρίας με τη μέγιστη συγκέντρωση εκπνεόμενου του υδρογόνου στους ασθενείς με κίρρωση και ΒΥΛΕ.



Σχήμα 2. Συσχέτιση της ηπατικής σκληρίας με τις τιμές IgG ορού στους ασθενείς με κίρρωση και ΒΥΛΕ.

10.3.5 Συσχέτιση της μέγιστης συγκέντρωσης του εκπνεόμενου υδρογόνου και των ανοσοσφαιρινών ορού

Μεταξύ των ασθενών με ΒΥΛΕ, η μέγιστη συγκέντρωση του εκπνεόμενου υδρογόνου συσχετίστηκε σημαντικά με τις τιμές IgG ορού ($r=0.285$; $p=0.02$) (**Σχήμα 3**). Δεν σημειώθηκαν σημαντικές συσχετίσεις σε ασθενείς χωρίς ΒΥΛΕ.



Σχήμα 3. Συσχέτιση της μέγιστης συγκέντρωσης του εκπνεόμενου υδρογόνου με τις τιμές IgG ορού στους ασθενείς με κίρρωση και ΒΥΛΕ.

10.4 Ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και ασκίτη

10.4.1 Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με και χωρίς βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου

ΒΥΛΕ διαγνώστηκε σε 58 (72.5%) ασθενείς με ασκίτη (**Πίνακας 19**). Όπως ήταν αναμενόμενο, η μέγιστη συγκέντρωση του εκπνεόμενου υδρογόνου ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με ΒΥΛΕ συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΒΥΛΕ (44.2 ± 2.4 vs. 11.7 ± 1 ppm; $p < 0.001$). Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ΒΥΛΕ σχετικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένων των MELD score και της σταδιοποίησης κατά Child-Pugh.

Πίνακας 19. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με κίρρωση και ασκίτη με και χωρίς ΒΥΛΕ.			
	ΒΥΛΕ (n=58)	Όχι ΒΥΛΕ (n=22)	p
Ηλικία (έτη)	54.7±2.3	55.1±2.1	NS
Φύλο (άρρεν, %)	41 (70.6%)	17 (77.2%)	NS
Αιτιολογία της κίρρωσης (αλκοόλ/ιογενής ηπατίτιδα/ΜΑΛΝΗ)	44/8/6	17/3/2	NS
Ιστορικό κίρρωσης (n,%)	13 (22.4%)	4 (18.1%)	NS
Ιστορικό ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (n,%)	6 (10.3%)	1 (4.5%)	NS
Child-Pugh A/B/C	16/32/10	8/12/2	NS
MELD score	13.5±1.2	13.2±1.1	NS
Λήψη β-αποκλειστών (n,%)	38 (65.5%)	14 (62.6%)	NS
Διαβήτης (n,%)	15 (25.8%)	3 (13.6%)	NS

10.4.2 Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών, δείκτες φλεγμονώδους δραστηριότητας και ηπατική σκληρία σε ασθενείς με και χωρίς βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου

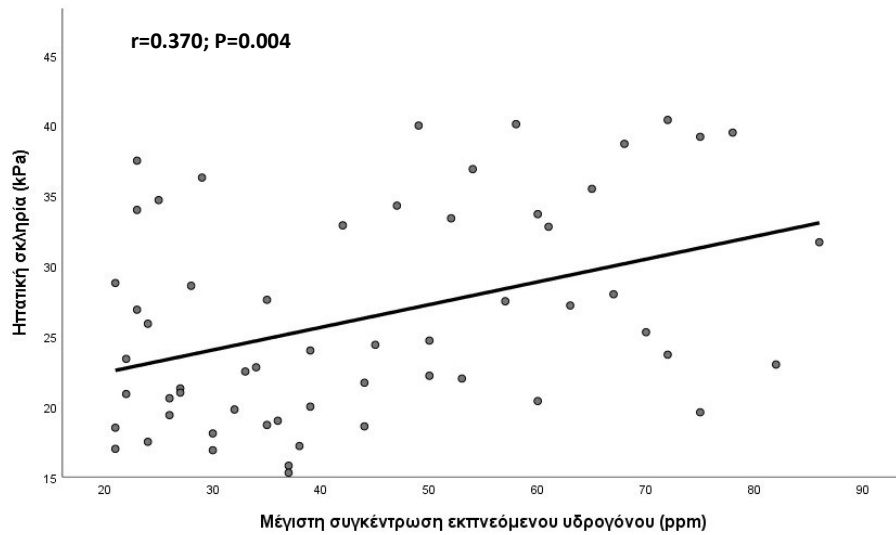
Όπως φαίνεται στον **Πίνακα 20**, οι ασθενείς με ασκίτη και ΒΥΛΕ είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ηπατικής σκληρίας συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΒΥΛΕ (26.7 ± 7.5 vs. 22.2 ± 6.8 ; $P=0.04$). Τα επίπεδα LBP ορού ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με ΒΥΛΕ συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΒΥΛΕ (7.28 ± 0.1 vs. 6.32 ± 0.15 ng/mL; $P<0.001$). Οι ασθενείς με ΒΥΛΕ είχαν υψηλότερα επίπεδα TNF-α και IL-6 ορού συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΒΥΛΕ, αν και οι διαφορές δεν έφτασαν σε στατιστική σημαντικότητα. Οι ασθενείς με ΒΥΛΕ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IgG ορού ($p=0.008$) ενώ οι τιμές IgA και IgM ορού δεν διέφεραν σημαντικά.

Πίνακας 20. Ηπατική σκληρία, δείκτες φλεγμονώδους δραστηριότητας και επίπεδα ανοσοσφαιρινών ορού σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη με και χωρίς ΒΥΛΕ.

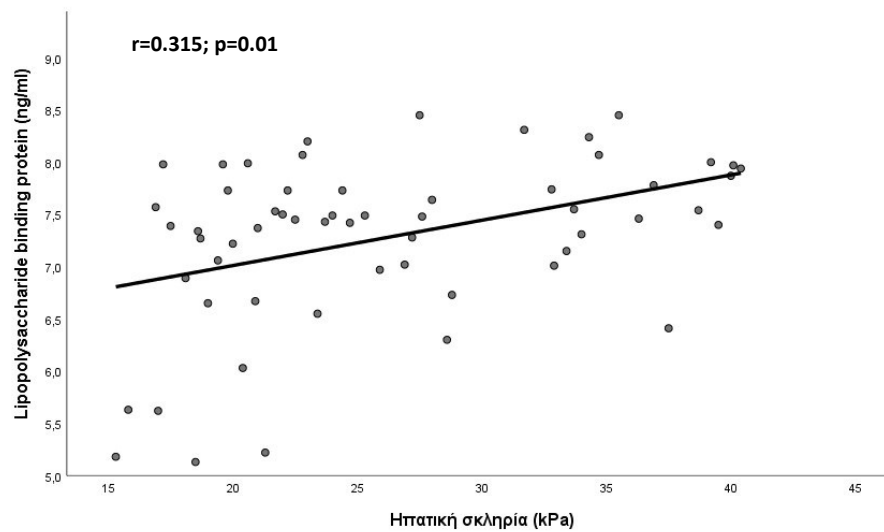
	ΒΥΛΕ (n=58)	Όχι ΒΥΛΕ (n=22)	p
LBP (ng/ml)	7.28±0.1	6.32±0.15	<0.001
TNF-α (pg/ml)	22.5±3.1	14.3±3	0.07
IL-6 (pg/ml)	36.6±7.8	20.6±5.4	0.09
IgG (mg/dl)	1612±46	1377±52	0.008
IgA (mg/dl)	442±28	436±27	NS
IgM (mg/dl)	125±14	129±12	NS
Ηπατική σκληρία (kPa)	26.7±1.4	22.2±0.9	0.04

10.4.3 Συσχέτιση της ηπατικής σκληρίας με την μέγιστη συγκέντρωση του εκπνεόμενου υδρογόνου, τους δείκτες φλεγμονώδους δραστηριότητας και τις ανοσοσφαιρίνες ορού

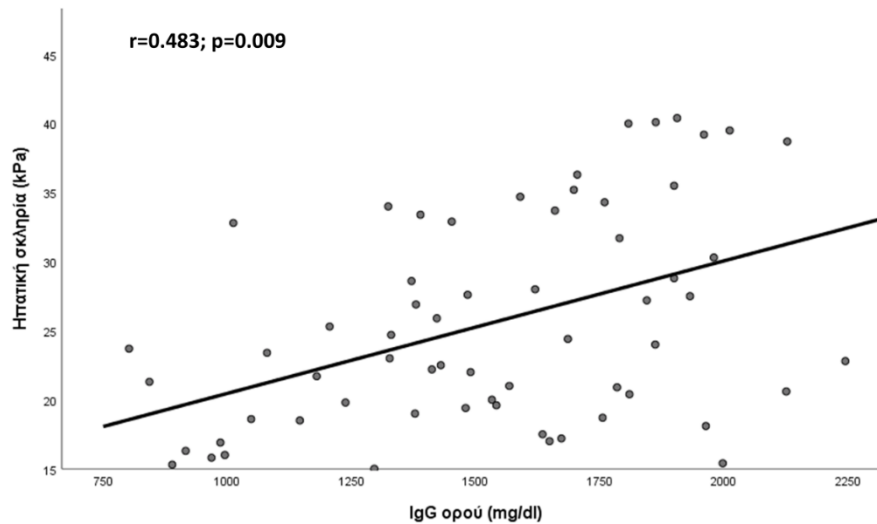
Στους ασθενείς με ασκίτη ΒΥΛΕ, οι τιμές της ηπατικής σκληρίας συσχετίστηκαν σημαντικά με την μέγιστη συγκέντρωση του εκπνεόμενου υδρογόνου ($r=0.370$; $p=0.004$) (**Σχήμα 4**). Τα επίπεδα LBP ορού συσχετίστηκαν σημαντικά με τις τιμές της ηπατικής σκληρίας ($r=0.315$; $p=0.01$) σε αυτούς ασθενείς (**Σχήμα 5**) ενώ θετική συσχέτιση η οποία πλησίασε τη σημαντικότητα παρατηρήθηκε επίσης μεταξύ της ηπατικής σκληρίας και των τιμών TNF-α ($r=0.277$; $P=0.08$) και IL-6 ορού ($r=0.227$; $p=0.08$). Σημαντική θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε επίσης μεταξύ των τιμών IgG ορού και της ηπατικής σκληρίας ($r=0.483$; $p=0.009$) (**Σχήμα 6**). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις στους ασθενείς με ασκίτη χωρίς ΒΥΛΕ.



Σχήμα 4. Συσχέτιση της ηπατικής σκληρίας με την μέγιστη συγκέντρωση του εκπνεόμενου υδρογόνου στους ασθενείς με κίρρωση, ασκίτη και ΒΥΛΕ.



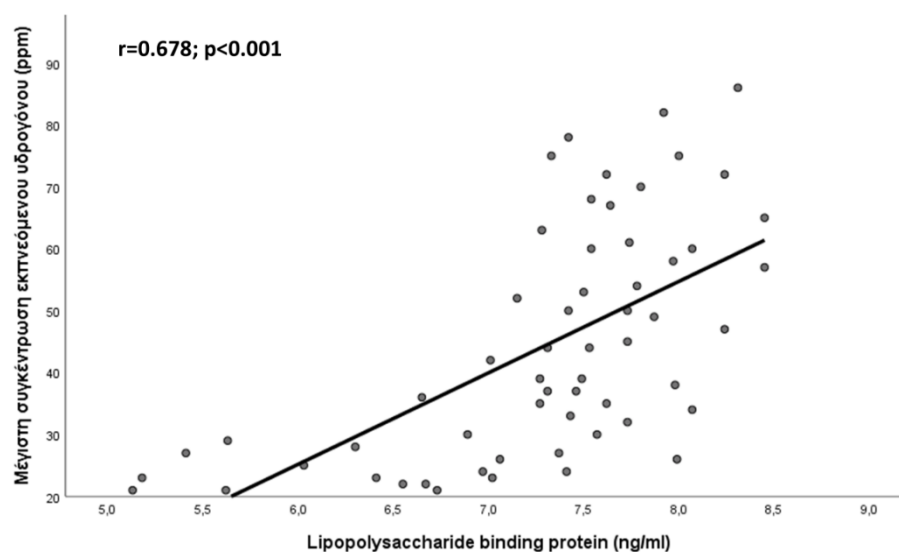
Σχήμα 5. Συσχέτιση της ηπατικής σκληρίας με τα επίπεδα της δεσμευτικής πρωτεΐνης του λιποπολυσακχαριδίου του ορού στους ασθενείς με κίρρωση, ασκίτη και ΒΥΛΕ.



Σχήμα 6. Συσχέτιση της ηπατικής σκληρίας με τις τιμές IgG ορού στους ασθενείς με κίρρωση, ασκίτη και ΒΥΛΕ.

10.4.4 Συσχέτιση μεταξύ της μέγιστης συγκέντρωσης του εκπνεόμενου υδρογόνου και των φλεγμονωδών δεικτών

Μεταξύ των ασθενών με ασκίτη και ΒΥΛΕ, η μέγιστη συγκέντρωση του εκπνεόμενου υδρογόνου συσχετίστηκε σημαντικά με τα επίπεδα LBP ορού ($r=0.678; P<0.001$) (**Σχήμα 7**). Θετικές αλλά όχι σημαντικές συσχετίσεις σημειώθηκαν μεταξύ της μέγιστης συγκέντρωσης του εκπνεόμενου υδρογόνου και των επιπέδων TNF- α ($r=0.205; P=0.09$) και IL-6 ορού ($r=0.198; P=0.1$). Δεν σημειώθηκαν σημαντικές συσχετίσεις στους ασθενείς χωρίς ΒΥΛΕ.



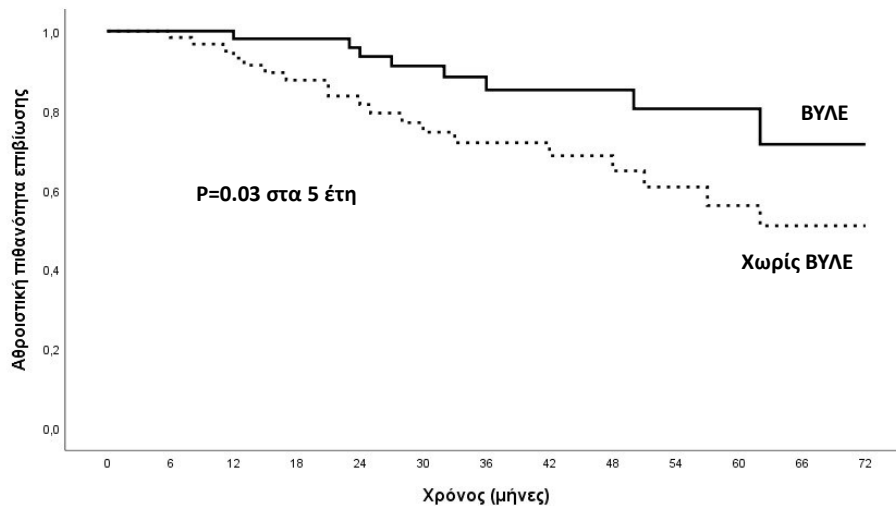
Σχήμα 7. Συσχέτιση της μέγιστης συγκέντρωσης του εκπνεόμενου υδρογόνου με τα επίπεδα της δεσμευτικής πρωτεΐνης του λιποπολυσακχαριδίου του ορού στους ασθενείς με κίρρωση, ασκίτη και ΒΥΛΕ.

10.5 Πρόγνωση των ασθενών με κίρρωση και βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου

Στη διάρκεια της παρακολούθησης (35.7 ± 1.8 μήνες), σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών με ΒΥΛΕ παρουσίασε ρήξη αντιρρόπησης/νέα ρήξη αντιρρόπησης ($p=0.01$) (**Πίνακας 21**). Οι ασθενείς με ΒΥΛΕ παρουσίασαν συχνότερα εμφάνιση/υποτροπή ασκίτη συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΒΥΛΕ ($p=0.06$) και ηπατικής εγκεφαλοπάθειας ($p=0.07$) έναντι αυτών χωρίς ΒΥΛΕ ενώ τα ποσοστά κίρσορραγίας ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Το ποσοστό των θανάτων ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς με ΒΥΛΕ συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΒΥΛΕ ($19/64$ [29.6%] έναντι $8/56$ [14.2%], $p=0.04$). Η επιβίωση των ασθενών με ΒΥΛΕ ήταν σημαντικά μικρότερη από ότι οι ασθενείς χωρίς ΒΥΛΕ (56.1% έναντι 80.4% στα 5 έτη, $p=0.03$) (**Σχήμα 8**).

Πίνακας 21. Εμφάνιση νέων επιπλοκών της πυλαίας υπέρτασης στη διάρκεια της παρακολούθησης σε ασθενείς με και χωρίς ΒΥΛΕ

	ΒΥΛΕ (n=64)	Χωρίς ΒΥΛΕ (n=56)	p
Σύνολο επιπλοκών πυλαίας υπέρτασης (n,%)	33 (51.5%)	16 (28.5%)	0.01
Εμφάνιση/επανεμφάνιση ασκίτη (n,%)	21 (32.8%)	10 (17.8%)	0.06
Εμφάνιση/επανεμφάνιση κιρσορραγίας (n,%)	4 (6.2%)	4 (7.1%)	NS
Εμφάνιση/επανεμφάνιση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (n,%)	8 (12.5%)	2 (3.5%)	0.07



Σχήμα 8. Πιθανότητα επιβίωσης σε ασθενείς με και χωρίς βακτηριακή υπερανάπτυξη λεπτού εντέρου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κίρρωση χαρακτηρίζεται από αύξηση της διόδου των βακτηρίων και των δομικών συστατικών τους στην πυλαία και συστηματική κυκλοφορία, κυρίως μέσω αυξημένης διαπερατότητας του βλενογονικού εντερικού φραγμού λόγω της πυλαίας υπέρτασης. Αυτή η διαδικασία είναι γνωστή ως βακτηριακή αλλόθεση και φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις κλινικές εκδηλώσεις της κίρρωσης **[87]**. Τα βακτηριακά προϊόντα που υφίστανται τη διαδικασία της βακτηριακής αλλόθεσης, όπως το λιποπολυσακχαρίδιο (γνωστό και ως ενδοτοξίνη) διεγείρουν συστηματική φλεγμονώδη απάντηση, η οποία παίζει κομβικό ρόλο στην παθογένεση της σπλαγγχνικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής **[102,103]**. Συγκεκριμένα η ενδοτοξιναιμία διεγείρει τα μονοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα να παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως TNF-α και IL-6. Ακολούθως, οι φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές διεγείρουν την παραγωγή ισχυρών αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, κυρίως μονοξείδιο του αζώτου, στην αρτηριακή σπλαγγχνική κυκλοφορία **[104]**. Καθώς η κίρρωση αυξάνεται σε βαρύτητα, η σχετιζόμενη με την βακτηριακή αλλόθεση φλεγμονώδης δραστηριότητα γίνεται πιο έντονη, προκαλώντας συστηματική αιμοδυναμική επιβάρυνση και μείωση του αποτελεσματικού όγκου αίματος. Αυτές οι διεργασίες με τη σειρά τους ενεργοποιούν μηχανισμούς κατακράτησης νατρίου καθώς και αγγειοσυσπαστικούς μηχανισμούς, όπως το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης **[88]**. Η ενεργοποίηση αυτών των συστημάτων παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ασκίτη και λειτουργικής νεφρικής διαταραχής **[89]**. Επιπροσθέτως, υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις που δείχνουν ότι η χλωρίδα του εντέρου συμμετέχει στην έναρξη και εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης στην χρόνια ηπατική νόσο **[90,215]**. Αυτό φαίνεται να σχετίζεται με την σύνδεση των φλεγμονωδών διαμεσολαβητών κυρίως στον υποδοχέα TLR4 στα κύτταρα Kupffer με την επακόλουθη ενεργοποίησή τους η οποία ενεργοποιεί περαιτέρω τα αστεροειδή κύτταρα για παραγωγή κολλαγόνου **[216,217]**. Η ΒΥΛΕ ορίζεται ως αυξημένος αριθμός και/ή διαταραχή του τύπου των βακτηρίων του λεπτού εντέρου **[91]**. Η ΒΥΛΕ απαντάται συχνά στους ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, σε ποσοστό 30%-78% **[218-220]**, ως αποτέλεσμα διαταραχής εντερικής κινητικότητας και αυξημένου χρόνου διάβασης του λεπτού εντέρου **[105]** και η συχνότητά της έχει αναφερθεί να είναι ιδιαίτερα υψηλή σε ασθενείς με ασκίτη **[106]**. Πειραματικές παρατηρήσεις **[107,108]**

αλλά και ευρήματα μελετών σε ανθρώπους **[109]** έδειξαν ότι η ΒΥΛΕ είναι καθοριστικός παράγοντες για την ανάπτυξη βακτηριακής αλλόθεσης. Η ΒΥΛΕ και η αλλόθεση βακτηριδιακών προϊόντων, όπως η ενδοτοξίνη και το βακτηριακό DNA έχουν με παρόμοιο τρόπο σχετιστεί με την παθογένεση και την εξέλιξη της ίνωσης σε χρόνιες ηπατοπάθειες όπως η ΑΛΝΗ και η ΜΑΛΝΗ **[218,221]**.

Η υπεργαμμοσφαιριναιμία, με κυρίαρχη την αύξηση των επιπέδων της IgG, είναι ένα συχνό εύρημα σε ασθενείς με κίρρωση από διάφορες αιτιολογίες. Η ΒΥΛΕ και η βακτηριδιακή μετατόπιση στην κίρρωση οδηγεί σε ενεργοποίηση των μονοκυττάρων και των λεμφοκυττάρων μέσω των υποδοχέων TLR και την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Επιπρόσθετα, μέσω των ίδιων υποδοχέων διεγείρεται η πολυκλωνική ενεργοποίηση των Β λεμφοκυττάρων και η παραγωγή ανοσοσφαιρινών. Η μειωμένη κάθαρση των μικροβιακών παραγόντων από τα κύτταρα Kupffer του ήπατος φαίνεται να συμβάλλει σημαντικά στην αυξημένη έκθεση των μικροβιακών αντιγόνων μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας στις θέσεις παραγωγής αντισωμάτων **[193,222]**. Οι ίδιοι μηχανισμοί μέσω της ΒΥΛΕ έχουν ενοχοποιηθεί για την αυξημένη παραγωγή ανοσοσφαιρινών στην ΜΑΛΝΗ, κυρίως IgG και IgA, όπως επίσης και στην ΑΛΝΗ με παραγωγή κυρίως IgA μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων TLR9 **[216,217,223]**. Σε ασθενείς με κίρρωση, η αύξηση των ανοσοσφαιρινών του ορού, ιδιαίτερα της IgG, έχει σχετιστεί με μεγαλύτερη βαρύτητα της νόσου και σοβαρότερη πυλαία υπέρταση **[222]** ενώ τα υψηλότερα επίπεδα IgA ορού έχουν σχετιστεί με την εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης και την ρήξη της αντιρρόπησης σε κίρρωτικούς ασθενείς λόγω χρόνιας ηπατίτιδας Β **[224]**. Τα επίπεδα IgG και IgA ορού έχουν σχετιστεί με την βαρύτητα της ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με ΧΗC, ΜΑΛΝΗ και ΑΛΝΗ **[216,217,223,225,226]**.

Η παρούσα μελέτη διερεύνησε την παρουσία και τη συσχέτιση της ΒΥΛΕ με δείκτες της συστηματικής φλεγμονώδους δραστηριότητας σε ασθενείς με κίρρωση λόγω ΑΛΝΗ, ιογενών ηπατιτίδων Β και C και ΜΑΛΝΗ. Πράγματι τα σχετικά βιβλιογραφικά δεδομένα είναι λιγοστά **[109,110,227]** ενώ απουσιάζουν όσον αφορά συγκεκριμένα τους ασθενείς με ασκίτη. Ως δείκτες της φλεγμονώδους δραστηριότητας εξετάστηκαν οι ανοσοσφαιρίνες ορού στο σύνολο των ασθενών με κίρρωση ενώ επιπροσθέτως στους ασθενείς με ασκίτη το LBP και κυτταροκίνες όπως ο TNF-α και η IL-6. Επίσης, διερευνήθηκε η παρουσία και τη συσχέτιση της ΒΥΛΕ με τα

επίπεδα ανοσοσφαιρινών του ορού σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια λόγω ΑΛΗΝΗ, ιογενών ηπατιτίδων Β και C και ΜΑΛΗΝΗ. Επιπροσθέτως, διερευνήθηκε η συσχέτιση της ελαστογραφικά εκτιμώμενης ηπατικής σκληρίας με την ΒΥΛΕ και δείκτες της φλεγμονώδους δραστηριότητας, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοσφαιρινών, σε ασθενείς με κίρρωση και χρόνια ηπατοπάθεια χωρίς εγκατεστημένη κίρρωση.

Η παρούσα μελέτη έδειξε υψηλή επίπτωση ΒΥΛΕ σε ασθενείς με κίρρωση και ιδίως σε αυτούς με ασκίτη, εύρημα που συμφωνεί με τα ευρήματα προηγούμενων μελετών [109,112]. Επιπλέον παρατηρήθηκε ότι η συχνότητα της ΒΥΛΕ ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με μεγαλύτερη βαρύτητα κίρρωσης, όπως έδειξε και η μελέτη των Pande και των συν. [104]. Η δοκιμασία εκπνοής υδρογόνου χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση της ΒΥΛΕ στην μελέτη μας. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι ο βακτηριακός μεταβολισμός των υδατανθράκων είναι η μοναδική πηγή υδρογόνου στους ανθρώπους. Καθώς το παραγόμενο υδρογόνο αποβάλλεται δια της εκπνοής, η παραγωγή του μπορεί να μετρηθεί με αναλυτή του εκπνεόμενου αέρα. Ακολούθως, η συγκέντρωση του εκπνεόμενου υδρογόνου μετρήθηκε πριν και μετά την από του στόματος χορήγηση μη απορροφούμενων υδατανθράκων. Η γλυκόζη και η λακτουλόζη είναι οι πιο συχνοί υδατάνθρακες που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της ΒΥΛΕ. Με βάσει προηγούμενες παρατηρήσεις η δοκιμασία με λακτουλόζη φαίνεται να είναι πιο ακριβής από τη γλυκόζη για την ανίχνευση ΒΥΛΕ σε ασθενείς με κίρρωση [106].

Η μέγιστη συγκέντρωση του εκπνεόμενου υδρογόνου σχετίστηκε σημαντικά με τα επίπεδα της IgG ορού στους ασθενείς με κίρρωση και ΒΥΛΕ συνολικά και στους ασθενείς με ασκίτη, εύρημα που υποδηλώνει ότι η IgG θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης του εντερικού αντιγονικού φορτίου και της φλεγμονώδους δραστηριότητας. Στους ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη, η σύνδεση της ΒΥΛΕ με την υψηλότερη φλεγμονώδη δραστηριότητα διαπιστώθηκε επίσης από την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του εκπνεόμενου υδρογόνου και των επιπέδων λιποπολυσακχαριδίου. Στην παρούσα μελέτη, η LBP χρησιμοποιήθηκε ως υποκατάστατος δείκτης του λιποπολυσακχαριδίου, το οποίο αποτελεί το κύριο συστατικό της εξωτερικής μεμβράνης των gram (-) βακτηρίων, δεδομένου ότι το τελευταίο έχει χρόνο ημίσειας ζωής μόνο 2-4 λεπτά σε σύγκριση με τις 12-24 ώρες όσον αφορά την LBP [113]. Δεδομένα από μικρό αριθμό μελετών επίσης έδειξαν μία

σύνδεση μεταξύ της ΒΥΛΕ και της συστηματικής φλεγμονώδους κατάστασης σε ασθενείς με κίρρωση, ωστόσο οι ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη δεν εκτιμήθηκαν ξεχωριστά. Στην μελέτη των Jun και των συν. **[109]**, βακτηριακό DNA ανιχνεύτηκε στους 10 από 32 (31.3%) ασθενείς με ΒΥΛΕ ενώ μόνο σε 1 από τους 21 ασθενείς (4.8%) χωρίς ΒΥΛΕ. Ακόμη περισσότερο, η ΒΥΛΕ σχετίστηκε ανεξάρτητα με την παρουσία βακτηριακού DNA στο περιφερικό αίμα. Άλλες μελέτες βρήκαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ενδοτοξίνης **[110,227]**, TNF-α και IL-6 **[110]** σε ασθενείς με κίρρωση και ΒΥΛΕ από ότι σε εκείνους χωρίς ΒΥΛΕ. Μία τάση για υψηλότερα επίπεδα TNF-α και IL-6 ορού σε ασθενείς με ασκίτη και ΒΥΛΕ επίσης παρατηρήθηκε στη μελέτη μας. Η σύνδεση της ΒΥΛΕ και της βακτηριακής αλλόθεσης με την παραγωγή ανοσοσφαιρινών φαίνεται επίσης από την συσχέτιση του LBP και των επιπέδων IgG του ορού στην παρούσα μελέτη στους ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη.

Καθώς το ήπαρ εκτίθεται συνεχώς στα βακτηριακά προϊόντα του εντέρου μέσω του πυλαίου φλεβικού συστήματος **[96]**, η πιθανή συσχέτιση της εντερικής χλωρίδας και της ηπατικής ινογένεσης σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο έχει προσελκύσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον **[97]**. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που παρουσιάζει δεδομένα ότι η ΒΥΛΕ σε ασθενείς με κίρρωση σχετίζεται με υψηλότερο βαθμό ηπατικής ίνωσης, όπως αυτή εκτιμήθηκε με την ελαστογραφία ήπατος. Ακόμη περισσότερο, μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ του μέγιστης συγκέντρωσης και εκπνεόμενου υδρογόνου και του βαθμού ηπατικής σκληρίας διαπιστώθηκε σε ασθενείς με ΒΥΛΕ τόσο στο σύνολο των ασθενών με κίρρωση όσο και στους ασθενείς με ασκίτη. Τα επίπεδα της IgG σχετίστηκαν σημαντικά με το βαθμό της ηπατικής σκληρίας στο σύνολο των ασθενών με κίρρωση και στην ομάδα των ασθενών με ασκίτη επιβεβαιώνοντας προηγούμενες παρατηρήσεις σε ασθενείς με ίνωση χωρίς εγκατεστημένη κίρρωση **[216,225,226]**. Σε συμφωνία επίσης με τις δικές μας παρατηρήσεις, μία πρόσφατη μελέτη έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ δεικτών ηπατικής ινογένεσης και συστηματικών φλεγμονωδών δεικτών, συμπεριλαμβανομένης της LBP, σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος **[90]**. Πειραματικά δεδομένα έδειξαν επίσης ότι το λιποπολυσακχαρίδιο διεγείρει την εμφάνιση και εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης ενεργοποιώντας τα ηπατικά αστεροειδή κύτταρα μέσω των υποδοχέων TLR και συγκεκριμένα τον TLR4 **[228,229]**. Από την άλλη, η αναστολή

των διεργασιών που ελέγχονται από τον TLR4 σε ποντίκια με χρόνια ηπατική νόσο μείωσε την ηπατική ίνωση [230].

Η παρούσα μελέτη έδειξε για πρώτη φορά ότι η ΒΥΛΕ είναι προδιαθεσικός παράγοντας για εμφάνιση επιπλοκών της πυλαίας υπέρτασης. Πράγματι, οι ασθενείς με ΒΥΛΕ παρουσίασαν συχνότερα ασκίτη και ηπατική εγκεφαλοπάθεια συγκριτικά με αυτούς χωρίς ασκίτη. Η μελέτη μας έδειξε επίσης ότι η επιβίωση των ασθενών με κίρρωση ήταν σημαντικά μικρότερη σε ασθενείς με ΒΥΛΕ έναντι αυτών χωρίς ΒΥΛΕ (56.1% έναντι 80.4% στα 5 έτη). Η πρόγνωση των ασθενών με κίρρωση και ΒΥΛΕ έχει αναφερθεί έως τώρα σε μία μόνο μελέτη η οποία έδειξε παρόμοιες διαφορές στην επιβίωση στα 4 έτη (54% στους ασθενείς με ΒΥΛΕ και 83% στους ασθενείς χωρίς ΒΥΛΕ) [231]. Στην προαναφερθείσα μελέτη σημαντική διαφορά στην επιβίωση μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ΒΥΛΕ σημειώθηκε στους ασθενείς με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι η αντιμετώπιση της ΒΥΛΕ θα μπορούσε να οδηγήσει στην βελτίωση της έκβασης των ασθενών. Ωστόσο, παρά τον αυξημένο κίνδυνο ΒΥΛΕ στους κίρρωτικούς ασθενείς, η αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών όπως η ριφαξιμίνη σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Μια μικρή μελέτη περιελάμβανε 17 κίρρωτικούς με ΒΥΛΕ: μετά από θεραπεία με χαμηλή δόση 600 mg/ημέρα ριφαξιμίνης, 13 από τους 17 (76%) είχαν αρνητικό δοκιμασία αναπνοής υδρογόνου [232]. Ο ρόλος των προβιοτικών στη θεραπεία της ΒΥΛΕ σε ασθενείς με κίρρωση δεν έχει μελετηθεί. Ο ρόλος των μη εκλεκτικών β-αναστολέων στη θεραπεία με ΒΥΛΕ διερευνάται επίσης. Επειδή οι μη εκλεκτικοί βήτα-αναστολείς σχετίζονται με τη μειωμένη εντερική διέλευση και χαμηλότερο κίνδυνο αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας, υπάρχει ελπίδα ότι η χρήση τους μπορεί να μειώσει την εντερική διαπερατότητα και τη βακτηριακή μετατόπιση από τη ΒΥΛΕ [154,233]. Οι Reiberger et al μελέτησαν 50 ασθενείς με κίρρωση και κίρρους οισοφάγου που είχαν ενδείξεις αυξημένης εντερικής διαπερατότητας κι έδειξαν ότι η θεραπεία με μη εκλεκτικό β-αναστολέα μπορεί να μειώσει την εντερική διαπερατότητα και την βακτηριακή αλλόθεση [208].

Όσον αφορά τους ασθενείς με ΑΛΝΗ, χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες και ΜΑΛΝΗ χωρίς κίρρωση, η επίπτωση της ΒΥΛΕ, τα επίπεδα ανοσοσφαιρινών του ορού και η

ηπατική σκληρία ήταν σημαντικά χαμηλότερα συγκριτικά με τους ασθενείς με κίρρωση και παρόμοια με τους ασθενείς χωρίς χρόνια ηπατοπάθεια. Επίσης δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές σε καμία ομάδα σθενών όσον αφορά την ηπατική σκληρία μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ΒΥΛΕ. Τα αποτελέσματά μας έρχονται σε αντίθεση με αυτά προηγούμενων μελετών [216,217,219,225,226]. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται στον σχετικά μικρό αριθμό ασθενών στις ομάδες των ασθενών με χρόνια ηπατοπάθεια χωρίς κίρρωση. Επιπρόσθετα, η πλειοψηφία των ασθενών με ΑΛΝΗ είχαν διακόψει την κατανάλωση αλκοόλ πριν την είσοδο στη μελέτη. Τέλος, οι ασθενείς με ΧΗΒ ήταν υπό αντική θεραπεία και είχαν μη ανιχνεύσιμο HBVDNA ενώ οι ασθενείς με ΧΗC είχαν λάβει από του στόματος αντική θεραπεία και είχαν πετύχει ίαση.

ΣΥΝΟΨΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα προοπτική μελέτη συμπεριέλαβε 115 ασθενείς με κίρρωση, εκ των οποίων 80 με ασκίτη ανταποκρινόμενο στα διουρητικά, και 108 ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια χωρίς κίρρωση: 35 με ΑΛΝΗ, 32 ιογενούς αιτιολογίας (25 με χρόνια ηπατίτιδα Β και 7 με χρόνια ηπατίτιδα C) και 41 με ΜΑΛΝΗ. Επίσης εκτιμήθηκαν 15 υγιείς εθελοντές. Πραγματοποιήθηκε ποσοτικός προσδιορισμός των ανοσοσφαιρινών ορού (IgG, IgA και IgM). Στους ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη εκτιμήθηκαν επίσης στον ορό δείκτες της φλεγμονώδους δραστηριότητας όπως LBP, TNF-α και IL-6. Σε όλους τους ασθενείς και τους υγιείς εθελοντές εκτιμήθηκε η παρουσία ΒΥΛΕ με τη δοκιμασία εκπνοής υδρογόνου και μέτρηση της ηπατικής σκληρίας ως δείκτη της ηπατικής ίνωσης με ελαστογραφία διατμητικών κυμάτων (shear wave elastography). Η μελέτη κατέληξε στα εξής συμπεράσματα:

1. Οι ασθενείς με κίρρωση και ιδιαίτερα οι ασθενείς με ασκίτη παρουσίασαν υψηλό ποσοστό ΒΥΛΕ. Η επίπτωση της ΒΥΛΕ αυξήθηκε σημαντικά με την αύξηση της βαρύτητας της κίρρωσης.
2. Οι ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια χωρίς κίρρωση, ανεξαρτήτως της αιτιολογίας, είχαν επίπτωση ΒΥΛΕ, επίπεδα ανοσοσφαιρινών ορού και τιμές ηπατικής σκληρίας παρόμοια με αυτά των υγιών εθελοντών και σημαντικά χαμηλότερα συγκριτικά με τους ασθενείς με κίρρωση.
3. Οι ασθενείς με κίρρωση και ΒΥΛΕ, συνολικά και η υποομάδα των ασθενών με ασκίτη, παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερες τιμές IgG, LBP (μετρήθηκε στους ασθενείς με ασκίτη) και ηπατικής σκληρίας συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΒΥΛΕ.
4. Στους ασθενείς με κίρρωση και ΒΥΛΕ, συνολικά και στην υποομάδα των ασθενών με ασκίτη, η μέγιστη συγκέντρωση του εκπνεόμενου υδρογόνου συσχετίστηκε σημαντικά με τις τιμές IgG, LBP (μετρήθηκε στους ασθενείς με ασκίτη) και την ηπατική σκληρία.
5. Στους ασθενείς με κίρρωση και ΒΥΛΕ, συνολικά και στην υποομάδα των ασθενών με ασκίτη, οι τιμές της ανοσοσφαιρίνης IgG και της LBP (μετρήθηκε στους ασθενείς με ασκίτη) συσχετίστηκαν σημαντικά με την ηπατική σκληρία.
6. Η εμφάνιση επιπλοκών της πυλαίας υπέρτασης και η θνητότητα είναι σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς με ΒΥΛΕ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

Τίτλος: «Διερεύνηση της συσχέτισης της βακτηριδιακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου και των επιπέδων των ανοσοσφαιρινών του ορού με τον ελαστογραφικά εκτιμώμενο βαθμό ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με χρόνιες ηπατοπάθειες και με την κλινική έκβαση των ασθενών με κίρρωση του ήπατος»

Ιστορικό: Η κίρρωση του ήπατος έχει συνδεθεί με βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου (ΒΥΛΕ) και αλλόθεση των βακτηρίων και των δομικών συστατικών τους, όπως το λιποπολυσακχαρίδιο, στην πυλαία και συστηματική κυκλοφορία με αποτέλεσμα την διέγερση παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (tumor necrosis factor-α [TNF-α]) και ιντερευκίνη-6 (interleukin-6 [IL-6]). Η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση φαίνεται αφενός να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις κλινικές εκδηλώσεις της κίρρωσης μέσω επιδείνωσης της πυλαίας υπέρτασης ενώ αφετέρου έχει σχετιστεί με την παθογένεση και την εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο (ΧΗΝ) όπως η αλκοολική νόσος του ήπατος (ΑΛΝΗ), οι χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες και η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ). Επιπρόσθετα, η μειωμένη κάθαρση των εντερικών βακτηριακών αντιγόνων από τα κύτταρα Kupffer του ήπατος και η παρουσία τους στην συστηματική κυκλοφορία οδηγεί στην πολυκλωνική ενεργοποίηση των Β λεμφοκυττάρων και την παραγωγή ανοσοσφαιρινών. Τα επίπεδα των IgG και IgA έχουν μάλιστα σχετιστεί με την βαρύτητα της ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με ΧΗΝ.

Στόχος: Διερευνήθηκε η παρουσία της ΒΥΛΕ και η συσχέτισή της με τις ανοσοσφαιρίνες ορού, δείκτες της συστηματικής φλεγμονώδους δραστηριότητας και τον ελαστογραφικά εκτιμώμενο βαθμό ηπατικής σκληρίας σε ασθενείς με κίρρωση και ΧΗΝ χωρίς εγκατεστημένη κίρρωση λόγω ΑΛΝΗ, χρόνιων ιογενών ηπατιτίδων Β και C και ΜΑΛΝΗ. Επίσης εκτιμήθηκε ο ρόλος της ΒΥΛΕ στην κλινική έκβαση των ασθενών με ΒΥΛΕ.

Μέθοδοι: Μελετήθηκαν ασθενείς με ΧΗΝ λόγω ΑΛΝΗ, χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας (Β με ιστορικό ανιχνεύσιμου HBVDNA και C) και ΜΑΛΝΗ (με μέτρια και σοβαρή στεάτωση) οι οποίοι παρακολουθούνταν στο Εξωτερικό Ηπατολογικό Ιατρείο της Α΄

Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Η μελέτη διήρκεσε από το Μάιο του 2017 έως το Μάιο του 2021. Οι ασθενείς παρακολουθούνταν έως τη μεταμόσχευση ήπατος, το θάνατο ή τον Μάιο του 2024. Μελετήθηκαν 4 ομάδες ασθενών με ΧΗΝ και 1 ομάδα υγιών εθελοντών. Η μία ομάδα ασθενών συμπεριέλαβε ασθενείς με εγκατεστημένη κίρρωση του ήπατος λόγω οποιασδήποτε από τις ανωτέρω αιτιολογίες και οι άλλες 3 ασθενείς χωρίς κίρρωση. Η διάγνωση της ΑΛΝΗ, των ιογενών ηπατιτίδων και της ΜΑΛΝΗ βασίστηκε σε διεθνή κριτήρια. Η ρήξη αντιρρόπησης στους ασθενείς με κίρρωση βασίστηκε στο ιστορικό κλινικά εμφανούς ασκίτη, κισσορραγίας ή ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Πραγματοποιήθηκε ποσοτικός προσδιορισμός των ανοσοσφαιρινών IgG, IgA και IgM στον ορό με νεφελομετρία και εκτίμηση δεικτών της συστηματικής φλεγμονώδους δραστηριότητας. Ως δείκτες της φλεγμονώδους δραστηριότητας εξετάστηκαν οι ανοσοσφαιρίνες ορού στο σύνολο των ασθενών της μελέτης και επιπροσθέτως η δεσμευτική πρωτεΐνη του λιποπολυσακχαριδίου (lipopolysaccharide-binding protein [LBP]) ορού με ELISA και κυτταροκίνες όπως ο TNF- α και η IL-6 στον ορό με κυτταρομετρία ροής στους ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη. Η ΒΥΛΕ εκτιμήθηκε με την δοκιμασία εκπνοής υδρογόνου μετά τη χορήγηση λακτουλόζης και πραγματοποιήθηκε μετά την αιμοληψία. Σε όλους τους ασθενείς και τους υγιείς εθελοντές πραγματοποιήθηκε μέτρηση της ηπατικής σκληρίας ως δείκτη της ηπατικής ίνωσης εντός μίας εβδομάδας από την δοκιμασία εκπνοής υδρογόνου HBT με ελαστογραφία διατμητικών κυμάτων (shear wave elastography). Μια μέτρηση εκπνεόμενου υδρογόνου >20 ppm στα πρώτα 90 λεπτά της μέτρησης θεωρήθηκε διαγνωστική για ΒΥΛΕ. Η δοκιμασία Spearman χρησιμοποιήθηκε για τις συσχετίσεις των μεταβλητών της μελέτης. Η επιβίωση των ασθενών με κίρρωση σύμφωνα με την ύπαρξη της ΒΥΛΕ εκτιμήθηκε με την καμπύλη Kaplan-Meier και οι διαφορές συγκρίθηκαν με το log rank test. Η τιμή $p < 0.05$ θεωρήθηκε σημαντική για όλες τις αναλύσεις.

Αποτελέσματα: Μελετήθηκαν 115 ασθενείς με κίρρωση (80 [69.5%] με ασκίτη), 108 ασθενείς με ΧΗΝ χωρίς κίρρωση (35 με ΑΛΝΗ, 32 με χρόνια ηπατίτιδα [B σε 25 και C σε 7] και 41 με ΜΑΛΝΗ) και 15 υγιείς εθελοντές. Το ποσοστό της ΒΥΛΕ ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς με κίρρωση (78/115 [67.8%]) έναντι αυτών με ΧΗΝ χωρίς

κίρρωση συνολικά (12/108 [11.1%]), ΑΛΝΗ (5/35 [14.2%]), χρόνια ιογενή ηπατίτιδα (3/32 [9.3%]), ΜΑΛΝΗ (4/41 [9.7%]) και των υγιών εθελοντών (1/15 [6.6%]) ($p < 0.001$ για όλες τις συγκρίσεις). Οι τιμές της ανοσοσφαιρίνης IgG ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς με κίρρωση (1455 ± 45 mg/dl) έναντι αυτών με ΧΗΝ χωρίς κίρρωση συνολικά (1134 ± 38 mg/dl), ΑΛΝΗ (1152 ± 32 mg/dl), χρόνια ιογενή ηπατίτιδα (1102 ± 39 mg/dl), ΜΑΛΝΗ (1164 ± 47 mg/dl) και των υγιών εθελοντών (1094 ± 28 mg/dl) ($P < 0.001$ για όλες τις συγκρίσεις) ενώ δεν σημειώθηκαν διαφορές στις τιμές των άλλων ανοσοσφαιρινών. Το ποσοστό της ΒΥΛΕ και τα επίπεδα όλων των ανοσοσφαιρινών ήταν παρόμοια στις ομάδες των ασθενών με ΧΗΝ χωρίς κίρρωση και τους υγιείς εθελοντές. Οι τιμές της ηπατικής σκληρίας ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς με κίρρωση (21.4 ± 1 kPa) έναντι αυτών με ΧΗΝ χωρίς κίρρωση συνολικά (6.8 ± 0.6 kPa), ΑΛΝΗ (7 ± 0.8 kPa), χρόνια ιογενή ηπατίτιδα (6.4 ± 0.5 kPa), ΜΑΛΝΗ (6.6 ± 0.7 kPa) και των υγιών εθελοντών (4.3 ± 0.2 kPa) ($p < 0.001$ για όλες τις συγκρίσεις). Η ηπατική σκληρία ήταν παρόμοια στις ομάδες των ασθενών με ΧΗΝ χωρίς κίρρωση και τους υγιείς εθελοντές. Δεν σημειώθηκαν διαφορές στις τιμές των ανοσοσφαιρινών και της ηπατικής σκληρίας στις ομάδες των ασθενών με ΧΗΝ χωρίς κίρρωση μεταξύ αυτών με ΒΥΛΕ και αυτών χωρίς ΒΥΛΕ. Οι ασθενείς με κίρρωση και ΒΥΛΕ συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΒΥΛΕ είχαν μεγαλύτερη βαρύτητα κίρρωσης (Child-Pugh A/B/C: 17/38/10 έναντι 30/16/4, $p = 0.001$) και σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασκίτη (90.6% έναντι 43.1%, $p < 0.001$) και σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IgG ορού (1563 ± 48 έναντι 1325 ± 46 mg/dl, $p = 0.001$) ενώ οι τιμές IgA και IgM ορού δεν διέφεραν σημαντικά. Η ηπατική σκληρία ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με κίρρωση και ΒΥΛΕ έναντι αυτών χωρίς ΒΥΛΕ (25.8 ± 0.9 έναντι 21 ± 0.8 kPa, $p = 0.01$). Μεταξύ των ασθενών με κίρρωση και ΒΥΛΕ, οι τιμές της ηπατικής σκληρίας συσχετίστηκαν σημαντικά με τη μέγιστη συγκέντρωση του εκπνεόμενου υδρογόνου ($r = 0.395$; $p = 0.001$) και με τις τιμές IgG ορού ($r = 0.462$; $p < 0.001$). Η μέγιστη συγκέντρωση του εκπνεόμενου υδρογόνου συσχετίστηκε επίσης σημαντικά με τις τιμές IgG ορού ($r = 0.285$; $p = 0.02$). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις στους ασθενείς με κίρρωση χωρίς ΒΥΛΕ. ΒΥΛΕ διαγνώστηκε σε 58 (72.5%) ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη. Οι ασθενείς με ασκίτη και ΒΥΛΕ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα LBP (7.28 ± 0.1 έναντι 6.32 ± 0.15 ng/mL, $p < 0.001$) και IgG ορού (1612 ± 46 έναντι 1377 ± 52 mg/dl, $p = 0.008$) συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΒΥΛΕ. Δεν σημειώθηκαν

σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των άλλων φλεγμονωδών δεικτών και των ανοσοσφαιρινών μεταξύ των ασθενών με ασκίτη και ΒΥΛΕ και αυτών χωρίς ΒΥΛΕ. Στους ασθενείς με ασκίτη ΒΥΛΕ, οι τιμές της ηπατικής σκληρίας συσχετίστηκαν σημαντικά με την μέγιστη συγκέντρωση του εκπνεόμενου υδρογόνου ($r=0.370$; $p=0.004$), τα επίπεδα LBP ορού ($r=0.678$; $p<0.001$) και τις τιμές IgG ορού ($r=0.483$; $p=0.009$). Τα επίπεδα LBP ορού συσχετίστηκαν επίσης σημαντικά με τις τιμές της ηπατικής σκληρίας ($r=0.315$; $p=0.01$) σε αυτούς ασθενείς. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις στους ασθενείς με ασκίτη χωρίς ΒΥΛΕ. Στη διάρκεια της παρακολούθησης (35.7 ± 1.8 μήνες), σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών με ΒΥΛΕ παρουσίασε ρήξη αντιρρόπησης/νέα ρήξη αντιρρόπησης από ότι οι ασθενείς χωρίς ΒΥΛΕ: 33/64 (51.5%) έναντι 16/56 (28.5%), $p=0.01$. Οι ασθενείς με ΒΥΛΕ παρουσίασαν συχνότερα εμφάνιση/υποτροπή ασκίτη (21/64 [32.8%] έναντι 10/56 [17.8%], $p=0.06$) και ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (8/64 [12.5%] έναντι 2/56 [3.5%], $p=0.07$) συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΒΥΛΕ ενώ τα ποσοστά κίρρωσης ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Το ποσοστό των θανάτων λόγω της κίρρωσης ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς με ΒΥΛΕ συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΒΥΛΕ (19/64 [29.6%] έναντι 8/56 [14.2%], $p=0.04$). Η επιβίωση των ασθενών με ΒΥΛΕ ήταν σημαντικά μικρότερη από ότι οι ασθενείς χωρίς ΒΥΛΕ (56.1% έναντι 80.4% στα 5 έτη, $p=0.03$).

Συμπεράσματα: Οι ασθενείς με κίρρωση λόγω ΑΛΝΗ, ιογενή ηπατίτιδα και ΜΑΛΝΗ, και κυρίως αυτοί με ασκίτη, παρουσιάζουν υψηλό ποσοστό ΒΥΛΕ με την επίπτωση της ΒΥΛΕ να αυξάνεται σημαντικά με την αύξηση της βαρύτητας της κίρρωσης. Η ΒΥΛΕ στους ασθενείς με κίρρωση, και ιδιαίτερα σε αυτούς με ασκίτη, σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα IgG, αυξημένη φλεγμονώδη δραστηριότητα και μεγαλύτερο βαθμό ηπατικής ίνωσης όπως εκτιμάται από την ελαστογραφικά μετρούμενη ηπατική σκληρία. Η ΒΥΛΕ στους ασθενείς με κίρρωση σχετίζεται με περισσότερες επιπλοκές της πυλαίας υπέρτασης και υψηλότερη θνητότητα. Στους ασθενείς με ΧΗΝ χωρίς κίρρωση, η επίπτωση της ΒΥΛΕ, τα επίπεδα ανοσοσφαιρινών του ορού και η ηπατική σκληρία είναι σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τους ασθενείς με κίρρωση και παρόμοια με τους ασθενείς χωρίς ΧΗΝ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

Title: “Investigation of the relationship between small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and the levels of serum immunoglobulins with the grade of hepatic fibrosis evaluated by elastography in patients with chronic liver disease and the clinical outcome in patients with cirrhosis”

Background:

Liver cirrhosis has been associated with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and translocation of bacteria and their products, such as lipopolysaccharide, into portal and systemic circulation triggering the production of proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6). The systemic inflammatory reaction plays an important role in the occurrence of complications of while portal hypertension while it has been associated with the pathogenesis and progression of liver fibrosis in patients with chronic liver disease (CLD) such as alcoholic liver disease (ALD), viral hepatitis, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). In addition, the reduced clearance of intestinal bacterial antigens from liver Kupffer cells and hepatic stellate cells and their presence in the systemic circulation leads to polyclonal activation of B lymphocytes and the production of immunoglobulins. In particular, serum levels of IgG and IgA have been linked to higher grades of fibrosis in patients with CLD.

Objective: We investigated the occurrence of SIBO and its relationship with levels, markers of systemic inflammatory activity and the grade of hepatic fibrosis evaluated by elastography in patients with cirrhosis and CLD without cirrhosis due to ALD, viral hepatitis, and NAFLD. In addition, the impact of SIBO on the clinical outcome of patients with cirrhosis was assessed.

Methods: We studied patients with CLD due to ALD, viral hepatitis (HBV with detectable HBVDNA and HCV), and NAFLD (with moderate-severe steatosis) who were seen in outpatient liver clinics of first division of Internal Medicine, University Hospital of Ioannina, Greece from May 2017 to May 2021. The patients were followed until liver transplantation, death or May 2024. Four groups of patients with CLD and one group of healthy volunteers were evaluated. One CLD-group included patients with cirrhosis

and the other three patients without established cirrhosis. The diagnosis of ALD, viral hepatitis B and C, and NAFLD was based on current criteria. Decompensation in patients with cirrhosis was defined as the presence of ascites, variceal bleeding or hepatic encephalopathy. We measured serum levels of IgG, IgA and IgM and evaluated markers of systemic inflammatory activity. As markers of systemic inflammation were considered the immunoglobulins and the serum levels of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) measured with ELISA and serum levels of TNF- α and IL-6 measured with cytometry flow in the subgroup of patients with cirrhosis and ascites. SIBO was evaluated by hydrogen breath test after the administration of lactulose. We measured liver stiffness (LS) by shear wave elastography in all patients and healthy volunteers within a week after the performance of hydrogen breath test. We considered SIBO to be present when there was an increase in breath hydrogen (peak concentration of exhaled hydrogen [PCEH]) of at least 20 ppm above the baseline value within 90 min. Spearman's test was used for correlation of the variables of the study. The incidence of liver-related death according to the presence of SIBO was estimated using Kaplan-Meier analysis and differences were compared by the log rank test. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: The study included 115 patients with cirrhosis (80 with [69.5%] with ascites), 108 patients with CLD (35 with ALD, 32 with chronic hepatitis [B in 25 and C in 7] and 41 with NAFLD) and 15 healthy volunteers. The occurrence of SIBO was significantly higher in patients with cirrhosis (78/115 [67.8%]) compared to those with CLD without cirrhosis in total (12/108 [11.1%]), ALD (5/35 [14.2%]), chronic hepatitis (3/32 [9.3%]), NAFLD (4/41 [9.7%]) and healthy volunteers (1/15 [6.6%]) ($p < 0.001$ for all comparisons). The levels of IgG were significantly higher in patients with cirrhosis (1455 ± 45 mg/dl) compared to those with CLD without cirrhosis in total (1134 ± 38 mg/dl), ALD (1152 ± 32 mg/dl), chronic hepatitis (1102 ± 39 mg/dl), NAFLD (1164 ± 47 mg/dl) and healthy volunteers (1094 ± 28 mg/dl) ($p < 0.001$ for all comparisons). The proportion of SIBO and the levels of all immunoglobulins were similar in CLD-groups without cirrhosis and healthy volunteers. The values of LS were significantly higher in patients with cirrhosis (21.4 ± 1 kPa) compared to those with CLD without cirrhosis in total (6.8 ± 0.6 kPa), ALD (7 ± 0.8 kPa), chronic hepatitis (6.4 ± 0.5 kPa), NAFLD

(6.6 ± 0.7 kPa) and healthy volunteers (4.3 ± 0.2 kPa) ($p < 0.001$ for all comparisons). LS was similar in CLD-groups without cirrhosis and healthy volunteers. No differences were noted in immunoglobulin levels and LS in CLD-groups without cirrhosis among patients with and without SIBO. Patients with cirrhosis and SIBO compared to those without SIBO had more advanced liver disease (Child-Pugh A/B/C: 17/38/10 vs 30/16/4, $p = 0.001$) and significantly higher proportion of ascites (90.6% *έναντι* 43.1%, $p < 0.001$) and serum levels of IgG (1563 ± 48 vs 1325 ± 46 mg/dl, $p = 0.001$) while the levels of IgA and IgM did not differ. The LS was significantly higher in patients with cirrhosis and SIBO compared to those without SIBO (25.8 ± 0.9 vs 21 ± 0.8 kPa, $p = 0.01$). Among patients with cirrhosis and SIBO, the values of LS correlated significantly with the PCEH ($r = 0.395$; $p = 0.001$) and the IgG levels ($r = 0.462$; $p < 0.001$). The PCEH also correlated with the IgG levels ($r = 0.285$; $p = 0.02$). No significant correlations were noted in patients with cirrhosis without SIBO. SIBO was diagnosed in 58 (72.5%) patients with cirrhosis and ascites. The patients with ascites and SIBO had significantly higher levels of LBP (7.28 ± 0.1 vs. 6.32 ± 0.15 ng/mL; $p < 0.001$) and IgG (1612 ± 46 vs. 1377 ± 52 mg/dl, $p = 0.008$) compared to those without SIBO. No significant differences were noted in the levels of other inflammatory markers and serum immunoglobulins among patients with and without SIBO. In patients with ascites and SIBO, the LS correlated significantly with PCEH ($r = 0.370$; $p = 0.004$), LBP ($r = 0.678$; $P < 0.001$) and IgG levels ($r = 0.483$; $p = 0.009$). LBP levels also correlated with LS ($r = 0.315$; $p = 0.01$) in these patients. No significant correlations were noted in patients without SIBO. During follow-up (35.7 ± 1.8 months), the occurrence of decompensation/new decompensation was significantly higher in patients with SIBO compared to those without SIBO: 33/64 (51.5%) *έναντι* 16/56 (28.5%), $p = 0.01$ including a higher occurrence or recurrence of ascites (21/64 [32.8%] vs. 10/56 [17.8%], $p = 0.06$) and hepatic encephalopathy (8/64 [12.5%] vs. 2/56 [3.5%], $p = 0.07$). The proportion of deaths was significantly higher in patients with SIBO compared to those without SIBO (19/64 [29.6%] vs. 8/56 [14.2%], $p = 0.04$). The 5-year survival was significantly lower in patients with SIBO than in those without SIBO (56.1% vs. 80.4%, $p = 0.03$).

Conclusions: The patients with cirrhosis due to ALD, viral hepatitis, and NAFLD, mainly those with ascites, presented higher occurrence of SIBO, which increased

proportionally with the severity of cirrhosis. SIBO in patients with cirrhosis, and particularly those with ascites, was significantly related with higher IgG levels, inflammatory activity, and grade of liver fibrosis as estimated by LS. In patients with cirrhosis, SIBO was associated with worse clinical outcomes including a higher occurrence of portal hypertension complications and reduced survival. In patients with CLD without cirrhosis, the incidence of SIBO, immunoglobulin levels and LS were significantly lower than in patients with cirrhosis and similar to patients without CLD.

**ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ, ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΑΙΝΟΙ ΠΟΥ ΠΡΟΕΚΥΨΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ
ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

Δημοσιεύσεις σε περιοδικά:

Alexiou O, Despotis G, Kalambokis G, Tsiakas I, Christaki M, Tsiouris S, Xourgia X, Lakkas L, Markopoulos GS, Kolios G, Kolios D, Tsiara S, Millionis H, Christodoulou D, Baltayiannis G. Impact of small intestinal bacterial overgrowth on systemic inflammation, circulatory and renal function, and liver fibrosis in patients with cirrhosis and ascites. Ann Gastroenterol. 2024;37:348-355.

Ανακοινώσεις σε συνέδρια:

1. Προφορική ανακοίνωση στο 18^ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο που πραγματοποιήθηκε 11-13 Σεπτεμβρίου 2020 στην Αθήνα με θέμα: «Συσχέτιση της εντερικής βακτηριακής υπερανάπτυξης με την υπερδυναμική κυκλοφορία, τη νεφρική λειτουργία, τη νεφρική λειτουργία και την ηπατική ίνωση σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος».
2. Προφορική ανακοίνωση στο 21^ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο που πραγματοποιήθηκε 17-20 Μαΐου 2023 στα Ιωάννινα με θέμα: «Συσχέτιση της βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου και της φλεγμονώδους δραστηριότητας στην κίρρωση με την ανάπτυξη γλυκαιμικών διαταραχών».

Έπαινοι

1. Η ανακοίνωση με τίτλο «Συσχέτιση της βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου και της φλεγμονώδους δραστηριότητας στην κίρρωση με την ανάπτυξη γλυκαιμικών διαταραχών» έλαβε το τρίτο βραβείο καλύτερης προφορικής ανακοίνωσης στο 21^ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο που πραγματοποιήθηκε 17-20 Μαΐου 2023 στα Ιωάννινα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, et al. The morphology of cirrhosis. Recommendations of definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol* 1978;31:395-414.
2. Burt AD, Portmann BC, D. FL. MacSween's Pathology of the Liver. 5th ed. Churchill Livingstone, 2006.
3. Schaffner F, Poper H. Capillarization of hepatic sinusoids in man. *Gastroenterology* 1963;44:239-42.
4. Grenard P, Bresson-Hadni S, El Alaoui S, et al. Transglutaminase-mediated cross-linking is involved in the stabilization of extracellular matrix in human liver fibrosis. *J Hepatol* 2001;35:367-75.
5. Brenner DA, Waterboer T, Choi SK, et al. New aspects of hepatic fibrosis. *J Hepatol* 2000;32(1 Suppl):32-8.
6. Blomhoff R, Wake K. Perisinusoidal stellate cells of the liver: important roles in retinol metabolism and fibrosis. *FASEB J* 1991;5:271-7.
7. Friedman SL, Roll FJ, Boyles J, Bissel DM. Hepatic lipocytes: the principal collagen producing cells of normal rat liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:8681-5.
8. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008;134:1655-69.
9. Gressner OA, Rizk MS, Kovalenko E, et al. Changing the pathogenetic road-map of liver fibrosis? Where did it start; where will it go? *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1024-35.
10. Dranoff JA, Wells RG. Portal fibroblasts: Underappreciated mediators of biliary fibrosis. *Hepatology* 2010;51:1438-44.
11. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* 2008;88:125-72.
12. Winau F, Hegasy G, Weiskirchen R, et al. Ito cells are liver-resident antigen-presenting cells for activating T cell responses. *Immunity* 2007;26:117-29.
13. Vinas O, Bataller R, Sancho-Bru P, et al. Human hepatic stellate cells show features of antigen-presenting cells and stimulate lymphocyte proliferation. *Hepatology* 2003;38:919-29.

14. Lee JS, Semela D, Iredale J, Shah VH. Sinusoidal remodeling and angiogenesis: a new function for the liver-specific pericyte? *Hepatology* 2007;45:817-25.
15. DeLeve LD. Hepatic microvasculature in liver injury. *Semin Liver Dis* 2007;27:390-400.
16. Seki E, De Minicis S, Osterreicher CH, et al. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. *Nat Med* 2007;13:1324-32.
17. Zhan SS, Jiang JX, Wu J, et al. Phagocytosis of apoptotic bodies by hepatic stellate cells induces NADPH oxidase and is associated with liver fibrosis in vivo. *Hepatology* 2006;43:435-43.
18. Pinzani M, Vizzutti F. Fibrosis and cirrhosis reversibility: clinical features and implications. *Clin Liver Dis* 2008;12:901-13.
19. Iredale JP, Benyon RC, Pickering J, et al. Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. *J Clin Invest* 1998;102:538-49.
20. Gieling RG, Burt AD, Mann DA. Fibrosis and cirrhosis reversibility -molecular mechanisms. *Clin Liver Dis* 2008;12:915-37.
21. Duffield JS, Forbes SJ, Constandinou CM, et al. Selective depletion of macrophages reveal distinct, opposing roles during liver injury and repair. *J Clin Invest* 2005;115:56-65.
22. Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *J Hepatol.* 2004;40:860-7.
23. Gupta TK, Toruner M, Chung MK, et al. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* 1998;28:926-31.
24. Rockey DC, Chung JJ. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology* 1998;114:344-51.
25. Mittal MK, Gupta TK, Lee FY, et al. Nitric oxide modulates hepatic vascular tone in normal rat liver. *Am J Physiol* 1994;267:G416-G422.
26. Deleve LD, Wang X, Guo Y. Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence. *Hepatology* 2008;48:920-30.

27. Zipprich A. Hemodynamics in the isolated cirrhotic liver. *J Clin Gastroenterol* 2007;41 Suppl 3:S254-8.
28. Kawada N, Kuroki T, Uoya M, et al. Smooth muscle alpha-actin expression in rat hepatic stellate cell is regulated by nitric oxide and cGMP production. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;229:238-42.
29. Rockey DC, Chung JJ. Regulation of inducible nitric oxide synthase and nitric oxide during hepatic injury and fibrogenesis. *Am J Physiol* 1997;273:G124-30.
30. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 2005;438:932-6.
31. Fernandez M, Semela D, Bruix J, Colle I, et al. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009;50:604-20.
32. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, et al. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology* 1995;21:1238-47.
33. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006;43:S121-31.
34. Abraldes JG, Iwakiri Y, Loureiro-Silva M, et al. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G980-7.
35. Tsai MH, Iwakiri Y, Cadelina G, et al. Mesenteric vasoconstriction triggers nitric oxide overproduction in the superior mesenteric artery of portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 2003;125:1452-61.
36. Chen YC, Gines P, Yang J, et al. Increased vascular heme oxygenase-1 expression contributes to arterial vasodilation in experimental cirrhosis in rats. *Hepatology* 2004;39:1075-87.
37. Munoz J, Albillos A, Perez-Paramo M, et al. Factors mediating the hemodynamic effects of tumor necrosis factor-alpha in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1999;276:G687-93.
38. Batkai S, Jarai Z, Wagner JA, et al. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nat Med* 2001;7:827-32.

39. Teixeira-Clerc F, Julien B, Grenard P, et al. CB1 cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver fibrosis. *Nat Med* 2006;12:671-6.
40. Vorobioff J, Bredfeldt J, Groszmann RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1984;87:1120-5.
41. Gines P, Sola E. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: current management and future perspectives. *J Hepatol* 2010;53:1135-45.
42. Ruiz-del-Albol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439-47.
43. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, et al. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010;59:105-10.
44. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002;87:9-15.
45. Moller S, Henriksen JH. The systemic circulation in cirrhosis. In: Gines P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW, eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Malden: Blackwell, 2005:139-55.
46. Schrier RW. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med* 2006;119:S47-S53.
47. Helmy A, Nweby DE, Jalan R, et al. Enhanced vasodilation to endothelin antagonism in patients with compensated cirrhosis and the role of nitric oxide. *Gut* 2003;52:410-5.
48. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002;35:478-91.
49. Langer DA, Shah VH. Nitric oxide and portal hypertension: interface of vasoreactivity and angiogenesis. *J Hepatol* 2006;44:209-16.
50. Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406-60.
51. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2019;100:759-70.
52. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? *JAMA* 2012;307:832-42.

53. Batey RG, Burns T, Benson RJ, Byth K. Alcohol consumption and the risk of cirrhosis. *Med J Aust* 1992 ;156:413-6.
54. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* 2021;398:1359-76.
55. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008;371:838-51.
56. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, et al. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection—analysis of 300 cases. *Radiology* 2003;227:89-94.
57. Bonekamp S, Kamel I, Solga S, et al. Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? *J Hepatol* 2009;50:17-35.
58. Huber A, Ebner L, Montani M, et al. Computed tomography findings in liver fibrosis and cirrhosis. *Swiss Med Wkly* 2014;144:w13923.
59. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-64.
60. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, et al. Systematic review with meta-analysis: diagnostic accuracy of transient elastography for staging of fibrosis in people with alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:575-85.
61. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2017;65:310-35.
62. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1180-93.
63. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481-8.
64. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2011;54:555-61.
65. Gines P, Quintero E, Arroyo V. Compensated cirrhosis: natural history and prognosis. *Hepatology* 1987;7:122-8.

66. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-50.
67. El-Serag HB, Everhart JE. Improved survival after variceal hemorrhage over an 11-year period in the department of veterans affairs. *Am J Gastro* 2000;95:3566-73.
68. Talwalkar JA, Gores GJ. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S126-S132.
69. Marrero J A, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41:707-16.
70. Giannini EG, Risso D, Testa R, et al. Prevalence and prognostic significance of the presence of esophageal varices in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Gastro Hepatol* 2006;4:1378-84.
71. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996;23:164–76
72. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, et al. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015;63:1272-84.
73. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:762–8.
74. Sarin SK, Kumar A, Angus PW, et al; Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Working Party on Portal Hypertension. Diagnosis and management of acute variceal bleeding: Asian Pacific Association for Study of the Liver recommendations. *Hepatol Int* 2011;5:607-24.
75. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60:715-35.
76. Wright G, Jalan R. Ammonia and inflammation in the pathogenesis of hepatic encephalopathy: Pandora's box? *Hepatology* 2007;46:291-4.

77. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-8.
78. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
79. Gines P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716-24.
80. Gustot T, Durand F, Lebrech D, et al. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:2022-33.
81. Arvaniti V, D' Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1246-56.
82. Plessier A, Denninger MH, Consigny Y, et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int* 2003;23:440-8.
83. Allaire M, Bruix J, Korenjak M, et al. What to do about hepatocellular carcinoma: Recommendations for health authorities from the International Liver Cancer Association. *JHEP Rep* 2022;4:100578.
84. Bengtsson B, Widman L, Wahlin S, et al. The risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis differs by etiology, age and sex: A Swedish nationwide population-based cohort study. *United European Gastroenterol J* 2022;10:465-76.
85. Ganne-Carrié N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2019;70:284-93.
86. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-30.
87. Drasar BS, Shiner M. Studies on the intestinal flora. II. Bacterial flora of the small intestine in patients with gastrointestinal disorders. *Gut* 1969;10:812-9.
88. Gorbach SL, Plaut AG, Nahas L, et al. Studies of intestinal microflora. II. Microorganisms of the small intestine and their relations to oral and fecal flora. *Gastroenterology* 1967;53:856-67.

89. Donaldson Jr RM. Normal bacterial populations of the intestine and their relation to intestinal function. *N Engl J Med* 1964;270:938– 45.
90. Lombardo L, Foti M, Ruggia O, et al. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:504–8.
91. Vantrappen G, Janssens J, Hellemans J, et al. The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of small intestine. *J Clin Invest* 1977;59:1158– 66.
92. Kaufman SS, Loseke CA, Lupo JV, et al. Influence of bacterial overgrowth and intestinal inflammation on duration of parenteral nutrition in children with short bowel syndrome. *J Pediatr* 1997;131:356–61.
93. Oumi M, Yamamoto T. A scanning electron microscope study on the effects of different bile salts on the epithelial lining of jejunal mucosa. *Med Electron Microsc* 2000;33:11–5.
94. Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, et al. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing. *Gastroenterology* 1990;98:302–309.
95. Tillman R, King C, Toskes P. Continued experience with the xylose breath test: evidence that the small bowel culture as the gold standard for bacterial overgrowth may be tarnished. *Gastroenterology* 1981;80:A1304.
96. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: the North American Consensus. *Am J Gastroenterol* 2017;112:775–84.
97. Levitt MD, Bond Jr JH. Volume, composition, and source of intestinal gas. *Gastroenterology* 1970;59:921–9.
98. Parodi A, Paolino S, Greco A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:759–64.
99. Lauritano EC, Gabrielli M, Lupascu A, et al. Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:31–5.

100. Adawi D, Molin G, Jeppsson B. Inhibition of nitric oxide production and the effects of arginine and Lactobacillus administration in acute liver injury model. *Ann Surg* 1998;228:748–55.
101. Stotzer PO, Blomberg L, Conway PL, et al. Probiotic treatment of small intestinal bacterial overgrowth by Lactobacillus fermentum KLD. *Scand J Infect Dis* 1996;28:615–9.
102. Martini GA, Phear EA, Ruebner B, et al. The bacterial content of the small intestine in normal and cirrhotic subjects: relation to methionine toxicity. *Clin Sci* 1957;16:35–51.
103. Bauer TM, Steinbruckner B, Brinkmann FE, et al. Small intestinal € bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2962–7.
104. Chesta J, Silva M, Thompson L, et al. Bacterial overgrowth in small intestine in patients with liver cirrhosis. *Rev Med Chil* 1991;119:626–32.
105. Chesta J, Defilippi C, Defilippi C. Abnormalities in proximal small bowel motility in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1993;17:828–32.
106. Madrid AM, Cumsille F, Defilippi C. Altered small bowel motility in patients with liver cirrhosis depends on severity of liver disease. *Dig Dis Sci* 1997;42:738–42.
107. Gunnarsdottir SA, Sadik R, Shev S, et al. Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1362–70.
108. Kalaitzakis E, Sadik R, Holst JJ, et al. Gut transit is associated with gastrointestinal symptoms and gut hormone profile in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:346–52.
109. Nagasako CK, de Oliveira Figueiredo MJ, de Souza Almeida, et al. Investigation of autonomic function and orocecal transit time in patients with nonalcoholic cirrhosis and the potential influence of these factors on disease outcome. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:884–9.
110. Chander RB, Garcia-Tsao G, Ciarleglio MM, et al. Decompensated cirrhotics have slower intestinal transit times as compared with compensated cirrhotics and healthy controls. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:888–93.

111. Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:1273–81.
112. Morencos FC, de las Heras Castano G, Martin Ramos L, et al. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1252–6.
113. Chen CY, Lu CL, Chang FY, et al. The impact of chronic hepatitis B viral infection on gastrointestinal motility. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:995–1000.
114. Chaudry V, Corse AM, O'Brian R, et al. Autonomic and peripheral (sensorimotor) neuropathy in chronic liver disease: a clinical and electrophysiologic study. *Hepatology* 1999;29:1698–703.
115. Hendricksen MT, Triger DR. Peripheral and cardiovascular autonomic impairment in chronic liver disease: prevalence and relation to hepatic function. *J Hepatol* 1992;16:177–83.
116. Bode JC, Bode C, Heidelberg R, et al. Jejunal micro-flora in patients with chronic alcohol abuse. *Hepato Gastroenterol.* 1984;31:30–4.
117. Llovet JM, Bartoli R, March F, et al. Translocated intestinal bacteria cause spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats: molecular epidemiologic evidence. *J Hepatol* 1998;28:307–13.
118. Scarpellini E, Valenza V, Gabrielli M, et al. Intestinal permeability in cirrhotic patients with and without spontaneous bacterial peritonitis: is the ring closed? *Am J Gastroenterol* 2009;105:323–37.
119. Chang CS, Yang SS, Kao CH, et al. Small intestinal bacterial overgrowth versus antimicrobial capacity in patients in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Scan J Gastroenterol* 2001;36:92–6.
120. Chang CS, Chen GH, Lien HC, et al. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1998;28:1187–90.
121. Weisberg IS, Jesudian AB, Barboza K, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2009;50:S94–S95.
122. Gupta A, Dhiman RK, Kumari S, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2010;53:849–55.

123. Lunia MK, Sharma BC, Sachdeva S. Small intestinal bacterial overgrowth and delayed orocecal transit time in patients with cirrhosis and low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatol Int* 2013;7:268–73.
124. Beutler BA. TLRs and innate immunity. *Blood* 2009;113:1399–407.
125. Szabo G, Dolganiuc A, Mandrekar P. Pattern recognition receptors: a contemporary view on liver diseases. *Hepatology* 2006;44:287–98.
126. Seki E, Brenner DA. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update. *Hepatology* 2008;48:322–35.
127. Su GL, Klein RD, Aminlari A, et al. Kupffer cell activation by lipopolysaccharide in rats: role for lipopolysaccharide binding protein and toll-like receptor 4. *Hepatology* 2000;31:932.
128. Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int* 2006;26:1175–86.
129. Sozinov AS. Systemic endotoxemia during chronic viral hepatitis. *Bull Exp Biol Med* 2002;133:153–5.
130. Sozinov AS. Possible participation of endotoxin of Gram-negative bacteria in pathogenesis of liver damage during viral hepatitis. *Bull Exp Biol Med* 2002;133:281–4.
131. Caradonna L, Mastronardi ML, Magrone T, et al. Biological and clinical significance of endotoxemia in the course of hepatitis C virus infection. *Curr Pharm Des* 2002;8:995–1005.
132. Dolganiuc A, Norkina O, Kodys K, et al. Viral and host factors induce macrophage activation and loss of toll-like receptor tolerance in chronic HCV infection. *Gastroenterology* 2007;133:1627–36.
133. Schaffert CS, Duryee MJ, Hunter CD, et al. Alcohol metabolites and lipopolysaccharide: roles in the development and/or progression of alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:1209–18.
134. Bode C, Bode JC. Effect of alcohol consumption on the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:575–92.
135. Visapää JP, Tillonen J, Salaspuro M. Microbes and mucosa in the regulation of intracolonic acetaldehyde concentration during ethanol challenge. *Alcohol Alcohol* 2002;37:322–6.

136. Rao RK. Acetaldehyde-induced barrier disruption and paracellular permeability in Caco-2 cell monolayer. *Methods Mol Biol* 2008;447:171–83.
137. Cesaro C, Tiso A, Del Prete A, et al. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases. *Dig Liver Dis* 2011;43:431–8.
138. Bode C, Kolepke R, Schäfer K, et al. Breath hydrogen excretion in patients with alcoholic liver disease-evidence of small intestinal bacterial overgrowth. *Z Gastroenterol* 1993;31:3–7.
139. Jerrels TR, Perrit D, Marietta C, et al. Mechanism of suppression of cellular immunity induced by ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1989;13:490–3.
140. Sibley D, Jerrels TR. Alcohol consumption by C57BL/6 mice is associated with depletion of lymphoid cells from the gut-associated lymphoid tissues and altered resistance to oral infections with *Salmonella typhimurium*. *J Infect Dis* 2000;182:482–9.
141. Tilg H, Moschen AR, Kaser A. Obesity and the microbiota. *Gastroenterology* 2009;136:1476–83.
142. Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:15718–23.
143. Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxaemia. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2364–70.
144. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:979–84.
145. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761–72.
146. Ghoshal S, Witta J, Zhong J, et al. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res* 2009;50:90–7.
147. Cani P, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008;57:1470–81.
148. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis

- factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001;48:206–11.
149. Farhadi A, Gundlapalli S, Shaikh M, et al. Susceptibility to gut leakiness: a possible mechanism for endotoxaemia in non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2008;28:1026–33.
 150. Ghosh G, Jesudian AB. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients With Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2019;9:257-67.
 151. Steffen EK, Berg RD, Deitch EA. Comparison of translocation rates of various indigenous bacteria from the gastrointestinal track to the mesenteric lymph node. *J Infect Dis* 1988;157:1032-38.
 152. Berg RD, Garlington AW. Translocation of *Escherichia coli* from the gastrointestinal track to the mesenteric lymph nodes in gnotobiotic mice receiving *Escherichia coli* vaccines before colonization. *Infect Immun* 1980;30:894-8.
 153. Garcia-Tsao G, Lee FY, Barden GE, et al. Bacterial translocation to the mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology* 1995;108:1835-41.
 154. Perez-Paramo M, Munoz J, Albillos A, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 2000;31:43-8.
 155. Guarner C, Gonzalez-Navajas JM, Sanchez E, et al. The detection of bacterial DNA in blood of rats CC14-induced cirrhosis with ascites represents episodes of bacterial translocation. *Hepatology* 2006;44:633-9.
 156. Such J, Frances R, Munoz C, et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, non-neutrocytic ascites. *Hepatology* 2002;36:135-41.
 157. Albillos A, de la Hera A, Gonzalez M, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003;37:208-17.
 158. Albillos A, de la Hera A, Alvarez Mon M. Serum lipopolysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infection in cirrhotic patients with ascites. *Lancet* 2004;363:1608-10.

159. Albillos A, De la Hera A, Alvarez-Mon M. Experimental models of spontaneous bacterial peritonitis. In: Gines P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW, eds. *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease*. Blackwell Publishing. London, 2005,pp.411-421.
160. Schumann RR, Latz E. Lipopolysaccharide-binding protein. *Chem Immunol* 2000;74:42-60.
161. Frances R, Benlloch S, Zapater P, et al. A sequential study of serum bacterial DNA in patients with advanced cirrhosis and ascites. *Hepatology* 2004;39:484-91.
162. Ramachandran A, Prabhu R, Thomas S, et al. Intestinal mucosal alterations in experimental cirrhosis in the rat: role of oxygen free radicals. *Hepatology* 2002;35:622-9.
163. Chiva M, Guarner C, Peralta C, et al. Intestinal mucosal oxidative damage and bacterial translocation in cirrhotic rats. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:145-50.
164. Natarajan SK, Ramamoorthy P, Thomas S, et al. Intestinal mucosal alterations in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis: changes in glycosylation and luminal bacteria. *Hepatology* 2006;43:837-46.
165. Munoz L, Albillos A, Nieto M, et al. Mesenteric Th1 polarization and monocyte TNF-alpha production: first steps to systemic inflammation in rats with cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:411-9.
166. Tilg H, Wilmer A, Vogel W. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology* 1992;103:264-74.
167. Albillos A, de la Hera A, Reyes E, et al. Tumor necrosis factor-alpha expression by activated monocytes and altered T-cell homeostasis in ascitic alcoholic cirrhosis: amelioration with norfloxacin. *J Hepatol* 2004;40:624-31.
168. Wiest R, Das S, Cadelina G, et al. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest* 1999;104:1223-33.
169. Bellot P, Garcia-Pagan JC, Frances R, et al. Bacterial translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010;52:2044-52.

170. Wiest R, Shah V, Sessa WC, et al. NO overproduction by eNOS precedes hyperdynamic splanchnic circulation in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1999;276:G1043-G1051.
171. Frances R, Munoz C, Zapater P, et al. Bacterial DNA activates cell mediated immune response and nitric oxide overproduction in peritoneal macrophages from patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2004;54:860-4.
172. Khan SR, van der Burgh AC, Peeters RP, et al. Determinants of Serum Immunoglobulin Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol* 2021 Apr 7;12:664526.
173. Schroeder HW Jr, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S41-52.
174. Feizi T. Immunoglobulins in chronic liver disease. *Gut* 1968; 9: 193–8.
175. Tomasi TB, Tisdale WA. Serum gamma-globulins in acute and chronic liver diseases. *Nature*. 1964;201:834–5.
176. Husby G, Skrede S, Blomhoff JP, et al. Serum Immunoglobulins and organ nonspecific antibodies in diseases of the liver. *Scan J Gastroenterol* 1977;12:297–304.
177. Martin DM, Vroon DH, Nasrallah SM. Value of serum immunoglobulins in the diagnosis of liver disease. *Liver* 1984;3:214–8.
178. Iturriaga H, Pereda T, Estévez A, et al. Serum immunoglobulin A changes in alcoholic patients. *Ann Clin Res* 1977;9:39–43.
179. Racanelli V, Rehermann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology* 2006;43:54–62.
180. Lumsden AB, Henderson JM, Kutner MH. Endotoxin levels measured by a chromogenic assay in portal, hepatic and peripheral venous blood in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8:232–6.
181. Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002;20:197–216.
182. Liehr H, Grun M. Clinical aspect of Kupffer cell failure in liver disease. In *Kupffer Cells and Other liver sinusoidal cells*. Wisse E, Knook DL (eds). Amsterdam, Elsevier/North-Holland Biochemical Press 1977;pp:427–436.

183. Clagett JA, Engel D. Polyclone activation: A form of primitive immunity and its possible role in pathogenesis of inflammatory diseases. *Dev Corn Immunol* 1978;2:235–241.
184. Stobo JD. Cirrhosis and hypergammaglobulinemia. *Digest Dis Sci* 1979;24:737–40.
185. Triger DR, Wright R. Hyperglobulinemia in liver disease. *Lancet* 1973;1:1494–6.
186. Beeson PB, Brannon ES, Warren JV. Observations of the sites of removal of bacteria from the blood in patients with bacterial endocarditis. *J Exp Med* 1945;81:9–18.
187. Thomas HC, McSween RN, White RG. Role of the liver in controlling the immunogenicity of commensal bacteria in the gut. *Lancet* 1973;1:1288–91.
188. Kent G, Popper L, Dubin A, Bruce C. The spleen in ethionine-induced cirrhosis; its role in γ -globulin elevation. *AMA Arch Pathol* 1957;64:398–408.
189. Katz DH, Hamoka T, Newburger PE, et al. Hapten specific IgE antibody responses in mice. IV. Evidence for distinctive sensitivities of IgE and IgG B lymphocytes to the regulatory influence of T cells. *J Immunol* 1974;113:974–983.
190. Liu WT, Jing YY, Han ZP, et al. The injured liver induces hyperimmunoglobulinemia by failing to dispose of antigens and endotoxins in the portal system. *PLoS One* 2015;10(3):e0122739.
191. Mencin A, Kluwe J, Schwabe RF. Toll-like receptors as targets in chronic liver diseases. *Gut* 2009; 58:704–20.
192. Moller G, Olof S, Andersson J. Immunogenicity, tolerogenicity and mitogenicity of lipopolysaccharides. *J Infect Dis* 1973;128:52–5.
193. Massonnet B, Delwail A, Ayrault JM, et al. Increased immunoglobulin in alcoholic liver cirrhosis: exploring the response of B cells to Toll-like receptor 9 activation. *Clin Exp Immunol* 2009;158:115–24.
194. Hanten JA, Vasilakos JP, Riter CL, et al. Comparison of human B cell activation by TLR7 and TLR9 agonists. *BMC Immunol* 2008;9:39.
195. Glaum MC, Narula S, Song D, et al. Toll-like receptor 7-induced naive human B-cell differentiation and immunoglobulin production. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:224–30.

196. Meiler F, Klunker S, Zimmermann M, et al. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and Toll-like receptors. *Allergy* 2008;63:1455–63.
197. Rong PB, Kalsi J, Hodgson HJ. Hyperglobulinaemia in chronic liver disease: relationships between in vitro immunoglobulin synthesis, short lived suppressor cell activity and serum immunoglobulin levels. *Clin Exp Immunol* 1984;55:546-52.
198. Cacciola I, Filomia R, Alibrandi A, et al. Hypergammaglobulinemia is a strong predictor of disease progression, hepatocellular carcinoma, and death in patients with compensated cirrhosis. *Liver Int* 2018;38:1220-9.
199. Arroyo V, Angeli P, Moreau R, et al. The systemic inflammation hypothesis: towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J Hepatol* 2021;74:670-85.
200. Costa D, Simbrunner B, Jachs M, et al. Systemic inflammation increases across distinct stages of advanced chronic liver disease and correlates with decompensation and mortality. *J Hepatol* 2021;74:819-28.
201. Simbrunner B, Mandorfer M, Trauner M, et al. Gut-liver axis signaling in portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2019;25:5897-917.
202. Teltschik Z, Wiest R, Beisner J, et al. Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defense. *Hepatology* 2012;55:1154-63.
203. Tranah TH, Edwards LA, Schnabl B, et al. Targeting the gut-liver-immune axis to treat cirrhosis. *Gut* 2020;70:982-94.
204. Paik YH, Schwabe RF, Bataller R, Russo MP, Jobin C, Brenner DA. Toll-like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2003;37:1043-55.
205. Brun P, Castagliuolo I, Pinzani M, et al. Exposure to bacterial cell wall products triggers an inflammatory phenotype in hepatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289:G571-G578.
206. Ignat SR, Dinescu S, Hermenean A, et al. Cellular interplay as a consequence of inflammatory signals leading to liver fibrosis development. *Cell* 2020;9:461.
207. Jagavelu K, Routray C, Shergill U, et al. Endothelial cell toll-like receptor 4 regulates fibrosis-associated angiogenesis in the liver. *Hepatology* 2010;52:590-601.

208. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, et al. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2013;58:911-21.
209. Simbrunner B, Villesen IF, Königshofer P, et al. Systemic inflammation is linked to liver fibrogenesis in patients with advanced chronic liver disease. *Liver Int* 2022;42:2501-12.
210. Rivera CA, Adegboyega P, van Rooijen N, et al. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2007;47:571-9.
211. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol* 2020;73:842-54.
212. Douhara A, Moriya K, Yoshiji H, et al. Reduction of endotoxin attenuates liver fibrosis through suppression of hepatic stellate cell activation and remission of intestinal permeability in a rat non-alcoholic steatohepatitis model. *Mol Med Rep*. 2015;11:1693-700.
213. Zhang W, Zhu Y, Zhang C, et al. Diagnostic Accuracy of 2-Dimensional Shear Wave Elastography for the Staging of Liver Fibrosis: A Meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2019;38:733-40.
214. Barr RG. Shear wave liver elastography. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43:800-807.
215. Miller LS, Vegesna AK, Sampath AM, et al. Ileocecal valve dysfunction in small intestinal bacterial overgrowth: a pilot study. *World J Gastroenterol* 2012;18:6801-8.
216. McPherson S, Henderson E, Burt AD, et al. Serum immunoglobulin levels predict fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2014;60:1055-62.
217. Maleki I, Aminafshari MR, Taghvaei T, et al. Serum immunoglobulin A concentration is a reliable biomarker for liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:12566-73.
218. Bellot P, Frances R, Such J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implication. *Liver Int* 2013;33:31-9.

219. Gianelli V, Di Gregorio V, Lebba V, et al. Microbiota and the gut-liver axis: Bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20:16795-810.
220. Schnabi S, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology* 2014;146:1513-24.
221. Kapil S, Duseja A, Sharma BK, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:213-21.
222. Cristani A, Cioni G, Mussini C, et al. Prognostic value of serum immunoglobulins in patients with hepatic cirrhosis. *Minerva Med* 1991;82:627-31.
223. Tomita K, Teratani T, Yokoyama H, et al. Serum immunoglobulin A concentration is an independent predictor of liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis before the cirrhotic stage. *Dig Dis Sci* 2011;56:3648-54.
224. Lin S, Sun QQ, Mao WL, et al. Serum immunoglobulin A levels is a potential biomarker indicating cirrhosis during chronic hepatitis B infection. *Gastroenterol Res Pract* 2016;2016:2495073.
225. Watt K, Uhanova J, Gong Y, et al. Serum immunoglobulins predict the extent of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hep* 2004;11:251-6.
226. Yokohama H, Nagata S, Moriya S, et al. Hepatic fibrosis produced in guinea pigs by chronic ethanol administration and immunization with acetaldehyde adducts. *Hepatology* 1995;21:1438-42.
227. Reilly Jr JA, Quigley EM, Forst CF, et al. Small intestinal transit in the portal hypertensive rat. *Gastroenterology* 1991;100:670-4.
228. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, et al. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(S1):1-49.
229. Erdogan A, Lee YY, Badger C, et al. What is the optimal threshold for an increase in hydrogen and methane levels with glucose breath test (GBT) for detection of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)? *Gastroenterology*. 2014;146:S532.

230. Bauer TM, Schwacha H, Steinbruckner B, et al. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver: poor performance of the glucose breath hydrogen test. *J Hepatol* 2000;33:382–6.
231. Efremova I, Maslennikov R, Alieva A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with poor prognosis in cirrhosis. *Microorganisms* 2023;11:1017.
232. Zhang Y, Feng Y, Cao B, et al. Effects of SIBO and Rifaximin therapy on MHE caused by hepatic cirrhosis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:2954–7.
233. Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, et al. Beta-Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver Int* 2009;29:1189–93.