



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Σιδηροπενική αναιμία σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος:
συχνότητα και συσχέτιση αυτής και των μεταβολών της
αιμοσφαιρίνης μετά από σιδηροθεραπεία με παράγοντες της
συστηματικής αιμοδυναμικής και της νεφρικής λειτουργίας και
αιμοδυναμικής**

ΚΟΥΣΤΟΥΣΗ ΧΡΙΣΤΙΝΑ-ΚΑΛΛΙΟΠΗ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ Τ.Ε.

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2025



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Σιδηροπενική αναιμία σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος:
συχνότητα και συσχέτιση αυτής και των μεταβολών της
αιμοσφαιρίνης μετά από σιδηροθεραπεία με παράγοντες της
συστηματικής αιμοδυναμικής και της νεφρικής λειτουργίας και
αιμοδυναμικής**

ΚΟΥΣΤΟΥΣΗ ΧΡΙΣΤΙΝΑ-ΚΑΛΛΙΟΠΗ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ ΤΕ

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)».

Ημερομηνία αίτησης της κ. Κουστούση Χριστίνας-Καλλιόπης: 18-12-2015

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 786α/29-03-2016

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Χρήστου Λεωνίδας, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Χριστοδούλου Δημήτριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Καλαμπόκης Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 22-02-2017

«Σιδηροπενική αναιμία σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος: συχνότητα και συσχέτιση αυτής και των μεταβολών της αιμοσφαιρίνης μετά από σιδηροθεραπεία με παράγοντες της συστηματικής αιμοδυναμικής και της νεφρικής λειτουργίας και αιμοδυναμικής»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 1191α/4-11-2025

1. Χρήστου Λεωνίδας, τ. Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Χριστοδούλου Δημήτριος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Καλαμπόκης Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Κοραντζόπουλος Παναγιώτης, Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Τσιάρα Σταυρούλα, Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Χριστάκη Ειρήνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας-Λοιμωξιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Μπάρκας Φώτιος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 26-11-2025

Ιωάννινα 22-05-2026

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

Αικατερίνη Λαγού

Στην οικογένειά 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 τον κ. Χρήστου Λεωνίδα, τ. Καθηγητή Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναλαμβάνοντας την επίβλεψη της συγκεκριμένης διατριβής και τη συνεχή υποστήριξή της επίπεδο γνώσεων και ψυχολογίας συμβάλλοντας σημαντικά στην ολοκλήρωσή της.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον κ. Καλαμπόκη Γεώργιο, Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και να του εκφράσω την τεράστια ευγνωμοσύνη μου καθώς ήταν ο κύριος εμπνευστής της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής. Χάρη στη διαρκή καθοδήγησή του, τις πολύτιμες συμβουλές του, την επισημοσύνη 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. Αποτέλεσε για εμένα ιδιαίτερη τιμή και χαρά, η δυνατότητα που είχα να συνεργαστώ μαζί του. Θα ήταν παράλειψή μου να μην ευχαριστήσω τον Καθηγητή Παθολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Χριστοδούλου Δημήτριο για την αμέριστη βοήθειά του στην ολοκλήρωση της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς μου 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	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΚΙΡΡΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	15
1.1 Μηχανισμοί διαταραχής της αρχιτεκτονικής του ήπατος	15
1.1.1 Ηπατική ίνωση	15
1.1.2 Αστεροειδή κύτταρα	16
1.1.3 Άλλα κύτταρα που συμμετέχουν στη διαδικασία της ίνωσης	17
1.1.4 Πορεία της ηπατικής ίνωσης	18
1.2 Αγγειακή αναδιοργάνωση στην κίρρωση - ανάπτυξη πυλαίας υπέρτασης	19
1.2.1 Τριχοειδοποίηση των κολποειδών και δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων	19
1.2.2 Αγγειογένεση και ανάπτυξη αρτηριοφλεβικών και πυλαιοφλεβικών αναστομώνσεων	20
1.2.3 Αγγειακές θρομβώσεις	20
1.3 Υπερδυναμική κυκλοφορία της κίρρωσης	21
1.3.1 Παθοφυσιολογία	21
1.3.2 Η βακτηριακή αλλόθεση και ο ρόλος της στην επιδείνωση της υπερδυναμικής κυκλοφορίας	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ, ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ	27
2.1 Κλινικά ευρήματα	27
2.2 Εργαστηριακά ευρήματα	27
2.3 Διάγνωση της κίρρωσης	28
2.4 Εκτίμηση της βαρύτητας και της πρόγνωσης της κίρρωσης	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ ΗΠΑΤΟΣ	34
3.1 Ρήξη αντιρρόπησης και κλινική σταδιοποίηση της κίρρωσης	34
3.2 Αντιρροπούμενη κίρρωση	35
3.2.1 Στάδιο 1: Απουσία οισοφαγικών κισρών	35
3.2.2 Στάδιο 2: Παρουσία οισοφαγικών κισρών	35
3.3 Μη αντιρροπούμενη κίρρωση	35
3.3.1 Στάδιο 3: Κισσορραγία χωρίς την παρουσία ασκίτη	35
3.3.2 Στάδιο 4: Ασκίτης χωρίς κισσορραγία	36
3.3.3 Στάδιο 5: Ασκίτης και κισσορραγία	36
3.4 Προδιαθεσικοί παράγοντες επιβίωσης	37

3.5 Πρόγνωση ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΚΥΡΙΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΡΗΞΗΣ ΑΝΤΙΡΡΟΠΗΣΗΣ	38
4.1 Ασκίτης.....	38
4.2 Κιρσορραγία	40
4.3 Ηπατική εγκεφαλοπάθεια	42
4.4 Περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης σχετιζόμενη με την παρουσία ασκίτη	43
4.4.1 Ανθεκτικός ασκίτης.....	43
4.4.2 Ηπατονεφρικό σύνδρομο	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΛΛΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ	48
5.1 Βακτηριακές λοιμώξεις.....	48
5.2 Ηπατοκυτταρικός καρκίνος	50
5.3 Διαταραχές αιμόστασης στην κίρρωση	51
5.3.1 Παράγοντες πήξης.....	51
5.3.2 Αντιπηκτικοί παράγοντες.....	52
5.3.3 Ινωδόλυση	53
5.3.4 Θρόμβωση πυλαίας φλέβας.....	53
5.4 Πνευμονικές επιπλοκές της κίρρωσης	54
5.4.1 Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο	54
5.4.1.1 Παθολογοανατομικά ευρήματα και παθολογική φυσιολογία του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου	55
5.4.1.2 Διάγνωση του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου	57
5.4.2 Πυλαιοπνευμονική υπέρταση	58
5.4.2.1 Παθογένεια της πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης	59
5.4.2.2 Διάγνωση της πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης.....	59
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ	61
6.1 Ομοιοστασία του σιδήρου και παθογένεση της σιδηροπενικής αναιμίας	62
6.2 Ομοιοστασία του σιδήρου και ηπατική νόσος	64
6.2.1 Ήπαρ και εψιδίνη.....	64
6.2.2 Ήπαρ και αποθήκευση σιδήρου.....	65
6.2.3 Δείκτες της ομοιοστασίας σιδήρου και πρόγνωση της χρόνιας ηπατικής νόσου	66
6.3 Αιτίες σιδηροπενικής αναιμίας στη χρόνια ηπατική νόσο	67
6.3.1 Πυλαία υπερτασική γαστροπάθεια	68
6.3.2 Αγγειεκτασίες του γαστρικού άντρου.....	68

6.3.3 Πεπτικό έλκος.....	69
6.3.4 Διαταραχή πηκτικότητας.....	69
6.4 Διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας στη χρόνια ηπατική νόσο	69
6.4.1 Γενική αίματος	70
6.4.2 Δείκτες διαθεσιμότητας του σιδήρου	71
6.4.2.1 TSAT.....	71
6.4.2.2 Φερριτίνη.....	71
6.4.2.3 Υποδοχέας της τρανσφερρίνης ορού.....	73
6.4.2.4 Εψιδίνη.....	74
6.4.2.5 Θεραπευτική δοκιμή	74
6.5 Διαχείριση της σιδηροπενικής αναιμίας	74
6.5.1 Αιτιολογική διαχείριση	74
6.5.2 Συμπτωματική αντιμετώπιση.....	75
6.6 Σιδηροπενική αναιμία σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση του ήπατος ...	77
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	79
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	81
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	81
8.1 Ασθενείς.....	81
8.2 Σχεδιασμός της μελέτης.....	81
8.3 Εκτίμηση συστηματικών αιμοδυναμικών παραμέτρων	83
8.4 Ραδιοισοτοπική εκτίμηση νεφρικής λειτουργίας και αιμοδυναμικής	83
8.5 Αντιδραστήρια	84
8.6 Καταληκτικά σημεία της μελέτης.....	84
8.7 Στατιστική ανάλυση.....	84
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	86
9.1 Κλινικά κι εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την είσοδο στη μελέτη	86
9.2 Επίδραση της από του στόματος σιδηροθεραπείας και της FCM στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και τις αποθήκες σιδήρου	87
9.3 Επίδραση της από του στόματος σιδηροθεραπείας και της FCM στη συστηματική αιμοδυναμική, τους νευροορμονικοί παράγοντες και τη νεφρική λειτουργία και αιμοδυναμική.....	88
9.4 Κλινική έκβαση	91
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΣΥΖΗΤΗΣΗ	94

ΣΥΝΟΨΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	98
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ	99
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ	105
ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ, ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΑΙΝΟΙ ΠΟΥ ΠΡΟΕΚΥΨΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ	110
Δημοσιεύσεις σε περιοδικά:.....	110
Ανακοινώσεις σε συνέδρια:	111
Έπαινοι:	112
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	113

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: 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. Μετανεκρώδεις ουλώδεις περιοχές ή διάχυτη οζώδης αρχιτεκτονική χωρίς την παρουσία ίνωσης, εξαιρούνται από τον ορισμό της κίρρωσης [1,2].

1.1 Μηχανισμοί διαταραχής της αρχιτεκτονικής του ήπατος

1.1.1 Ηπατική ίνωση

Η ηπατική ίνωση αποτελεί ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά της κίρρωσεως. Ο σχηματισμός της 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. 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 περικοιλιοειδικό 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 μεταλλοπρωτεϊνάσες, καθιστώντας πολύ δύσκολη την υποστροφή της ίνωσης [4,5].

1.1.2 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 αποθηκείσεως βιταμίνης A 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 κολποειδών. 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].

1.1.3 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 τον υποδοχέα τους TLR4. Οι κυτταροκίνες που παράγονται από τα κύτταρα Kupffer συμβάλουν 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].

1.1.4 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].

1.2 Αγγειακή αναδιοργάνωση στην κίρρωση - ανάπτυξη πυλαίας υπέρτασης

1.2.1 Τριχοειδοποίηση των κολποειδών και δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων

Όπως έχει ήδη αναφερθεί με την έναρξη της διαδικασίας της ινώσεως 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 υπερτάσεως. 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 υπερτάσεως [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].

1.2.2 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.

1.2.3 Αγγειακές θρομβώσεις

Στην κίρρωση του ήπατος παρατηρείται πλην των ανωτέρω και θρόμβωση των μικρών πυλαίων και ηπατικών φλεβιδίων, γεγονός που ευνοεί την περαιτέρω αύξηση της αγγειακής αντίστασης και την επιδείνωση της πυλαίας υπέρτασης [32]. Αυξημένη αιματική ροή στη σπλαγχνική αγγειακή κυκλοφορία Σε αντίθεση με τη μειωμένη παραγωγή αγγειοδιασταλτικών ουσιών στον ενδοηπατικό χώρο

από τα δυσλειτουργούντα ενδοθηλιακά κύτταρα και συνεπώς την πρόκληση ενδοθηπιακής 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 ανανταμίδα 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.

1.3 Υπερδυναμική κυκλοφορία της κίρρωσης

1.3.1 Παθοφυσιολογία

Η σπλαγχνική αγγειοδιαστολή προκαλεί πτώση της αρτηριακής πίεσεως και πτώση του κυκλοφορούντος “δραστικού” αρτηριακού όγκου αίματος. Αυτό συνεπάγεται την αντανεκλαστική 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 αντιρροπηθεί 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.

1.3.2 Η βακτηριδιακή αλλόθεση και ο ρόλος της στην επιδείνωση της υπερδυναμικής κυκλοφορίας

Στους κίρρωτικούς ασθενείς παρατηρείται βακτηριδιακή διαμετάθεση από τον εντερικό αυλό προς τους μεσεντέριους κοιλιακούς λεμφαδένες ή άλλες εξωεντερικές περιοχές [50]. Τα gram (-) μικρόβια της οικογένειας των εντεροβακτηριακών (π.χ. *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*), αλλά και εντερόκοκκοι και είδη στρεπτόκοκκων, είναι τα πιο συχνά μικρόβια που εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία [51]. Σε άτομα μη κίρρωτικά, 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 [52]. Η βακτηριδιακή αλλόθεση επιδεινώνεται όσο επιδεινώνεται η ηπατική νόσος, κάτι που φάνηκε σε μελέτες ποντικών όπου σε αυτά που έπασχαν από κίρρωση ήπατος και παρουσίαζαν ασκίτη, τα ποσοστά βακτηριδιακής αλλόθεσης ήταν περίπου 50%, πολύ δηλαδή μεγαλύτερα από τα ποσοστά εμφάνισης στα φυσιολογικά ποντίκια ή στα πάσχοντα από κίρρωση χωρίς ασκίτη, όπου τα ποσοστά βακτηριδιακής αλλόθεσης κυμαίνονταν από 0-10% [53-55]. Σε μελέτη νεκροτομικού υλικού κοιλιακού λεμφαδένα νεκρών ασθενών από κίρρωση ήπατος Child-Pugh score C, καθώς και υλικού από βιοψία λεμφαδένα ασθενών με κίρρωση ήπατος Child-Pugh score C κατά τη διάρκεια χειρουργείου κοιλίας ή ηπατικής μεταμόσχευσης, ανεδείχθη μικροβιακή διήθηση σε ποσοστό 31%, ποσοστό που αναμένεται να είναι ακόμα μεγαλύτερο αν αναλογιστούμε ότι στη μελέτη αυτή ελέγχθηκε μόνο ένας μεσεντέριος κοιλιακός λεμφαδένας [56]. Λόγω του ότι είναι πρακτικά αδύνατο να ελέγχουμε άμεσα τη βακτηριδιακή αλλόθεση με καλλιέργεια υλικού από μεσεντέριο λεμφαδένα, η εξακρίβωση της βακτηριδιακής αλλόθεσης γίνεται μέσω της ανίχνευσης στο αίμα των ασθενών διαφόρων βακτηριδιακών προϊόντων, όπως η βακτηριδιακή ενδοτοξίνη ή λιποπολυσακχαριδίου (Lipopolysaccharide [LPS]) και το κυκλοφορούν βακτηριδιακό γενετικό υλικό (bactDNA) [57-59]. Για την ανίχνευση της παρουσίας LPS 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 της LPS. Η LBP δεσμεύει την LPS και το σύμπλεγμα LPS-LBP συνδέεται με το CD14 υποδοχέα της LPS που βρίσκεται στη μεμβράνη των μακροφάγων, ώστε να προκαλέσει την ενεργοποίησή τους. Η LPS λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής της (10-30 λεπτά) είναι δύσκολο να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης βακτηριδιακής αλλόθεσης, ενός δηλαδή γεγονότος που παρουσιάζει παροδικότητα και που εμφανίζεται όχι με μόνιμο, αλλά με επεισοδιακό χαρακτήρα [60]. Αντίθετα η LBP αυξάνεται στα ανώτερα επίπεδα 2-3 ημέρες μετά την παροδική μικροβαιμία ή ενδοτοξιναιμία και παραμένει στην κυκλοφορία έως και 72 ώρες, αντανakλώντας καλύτερα από την LPS την αλλόθεση μικροβίων που παρατηρείται στους κιρρωτικούς ασθενείς [61]. Από την άλλη μεριά το bactDNA ανιχνεύεται στο αίμα ή στο ασκитικό υγρό στο 30% των κιρρωτικών ασθενών που παρουσιάζουν ασκитική συλλογή στείρας καλλιέργειας και αρνητικής για παρουσία πολυμορφοπυρήνων [57,62]. Επίσης bactDNA έχει ανιχνευτεί σε μεσεντέριους λεμφαδένες στο 60% κιρρωτικών ποντικών με ασκίτη, στο 30% των οποίων η καλλιέργεια του μεσεντέριου λεμφαδένα ήταν αρνητική [57]. Σε αντίθεση με την LBP που ανιχνεύει την αλλόθεση μόνο των gram- μικροβίων, το bactDNA μπορεί να ανιχνεύσει τη βακτηριδιακή αλλόθεση τόσο των gram-, όσο και των gram+ μικροβίων [63]. Ο εντερικός βλεννογόνος αποτελείται από στιβάδες επιθηλιακών κυττάρων που αποτελούν ένα μηχανισμό ελέγχου της εισόδου τροφών και βακτηριδιακών αντιγόνων από τον εντερικό αυλό προς τη συστηματική κυκλοφορία. Ο εντερικός βλεννογόνος δεν αποτελεί μονάχα έναν ανατομικό φραγμό, αλλά παρουσιάζει και άλλες λειτουργίες μέσω των οποίων ενισχύεται η άμυνα του οργανισμού [64]. Στους ασθενείς με κίρρωση του ήπατος παρατηρείται διαταραχή του εντερικού φραγμού και μειωμένη εντερική κινητικότητα με αποτέλεσμα την υπερανάπτυξη βακτηριδίων εντός του εντερικού αυλού, γεγονότα που ευνοούν τη βακτηριδιακή αλλόθεση [65-67]. Το αυξημένο οξειδωτικό στρες εντός του εντερικού αυλού, η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και η αυξημένη παραγωγή NO, έχουν ενοχοποιηθεί για τις διαταραχές κινητικότητας του εντέρου στους κιρρωτικούς ασθενείς [54]. Από την άλλη, 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, αλλά ευνοούν και την καλύτερη προσκόλληση των μικροβίων στον εντερικό βλεννογόνο, καθιστώντας τη βακτηριδιακή αλλόθεση ευκολότερη [68-70]. Η αλλόθεση μικροβίων από τον εντερικό αυλό στους μεσεντέριους κοιλιακούς λεμφαδένες προκαλεί την ενεργοποίηση των μακροφάγων και την παραγωγή προφλεγμονώδους παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (tumor necrosis factor-α [TNF-α]), μέσω του οποίου προκαλείται ενεργοποίηση των T-helpers κυττάρων προς Th1 και την παραγωγή από αυτά ιντερφερόνης γ [71]. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και τα Th1 κύτταρα στη συνέχεια περνούν στη συστηματική κυκλοφορία οδηγώντας στην εκδήλωση μιας συστηματικής φλεγμονώδους διαδικασίας μέσω της έκλυσης προφλεγμονωδών παραγόντων TNF-α, ιντερλευκίνη-6 (interleukin-6 [IL-6] και ιντερλευκίνη-1β [58,73]. Η μεσεντερικής προελεύσεως συστηματική φλεγμονή τεκμηριώνεται από τα διαφορετικά φαινοτυπικά προφίλ των ενεργοποιημένων ανοσοκυττάρων στους μεσεντέριους λεμφαδένες και το περιφερικό αίμα, αλλά και από την άμεση συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των ενεργοποιημένων ανοσοκυττάρων και των επιπέδων TNF-α στους μεσεντέριους λεμφαδένες και το περιφερικό αίμα κιρρωτικών ποντικών [71]. Σε μελέτες κιρρωτικών ασθενών, η συσχέτιση της συμμετοχής των εντερικών μικροβίων στην πρόκληση συστηματικής ανοσολογικής διεγέρσεως αποδεικνύεται από την ανεύρεση υψηλότερων συγκεντρώσεων προφλεγμονωδών κυτταροκινών στο περιφερικό αίμα αυτών των ασθενών που είχαν υψηλότερα επίπεδα LBP στο αίμα [74]. 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 [74]. Παρόμοια αποτελέσματα ανέδειξε και μελέτη που διεξήχθη σε κιρρωτικούς ποντικούς, όπου η χορήγηση ευρέως φάσματος μη απορροφήσιμων αντιβιοτικών οδήγησε στη μείωση του αριθμού των ενεργοποιημένων μακροφάγων και των Th1 κυττάρων καθώς και των επιπέδων TNF-α και ιντερφερόνη γ, τόσο στο περιφερικό αίμα όσο και στους μεσεντέριους λεμφαδένες [71]. Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση που οφείλεται στη βακτηριδιακή αλλόθεση συμβάλει στην επιδείνωση της αρτηριακής και

σπλαγχνικής αγγειοδιαστολής που παρατηρείται στην κίρρωση [72,75]. Οι παραγόμενες κυτταροκίνες, αλλά και άμεσα η βακτηριδιακή ενδοτοξίνη και τα άλλα βακτηριακά προϊόντα, προκαλούν την παραγωγή NO στο σπλαγχνικό αγγειακό δίκτυο μέσω της διεγέρσεως της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO [76,77]. Η αύξηση του NO επιτείνει τη σπλαγχνική αγγειοδιαστολή και συνεπώς το βαθμό της πυλαίας υπερτάσεως μέσω της αυξημένης επιστροφής αίματος διαμέσω της πυλαίας φλέβας, δυσχεραίνοντας την πρόγνωση των κίρρωτικών ασθενών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ, ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ

2.1 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 [78,79]. Αναλυτική αναφορά στις εκδηλώσεις της πυλαίας υπέρτασης θα γίνει στη συνέχεια. Τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης σε ασθενείς με κίρρωση περιγράφονται στον **Πίνακα 1**.

2.2 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 ($<3.5\text{g/dL}$), την θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων $<150.000/\mu\text{L}$) 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 [79,80].

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

2.3 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 όριο κατανάλωσης αλκοόλ για άνδρες και για γυναίκες που σχετίζεται με την εμφάνιση κίρρωσης είναι τα 40g/ημέρα [81]. Το επόμενο συχνότερο αίτιο κίρρωσης στο Δυτικό κόσμο είναι η χρόνια ηπατίτιδα C, ενώ στην Ασία και την Αφρική είναι η χρόνια ηπατίτιδα B.

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	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
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 οριστική διάγνωση της κίρρωσης του ήπατος ως τελικό στάδιο ίνωσης θα γίνει με διαδερμική βιοψία ήπατος [79,82]. 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 διασφαγίτική βιοψία σε κέντρα όπου υπάρχει αυτή η δυνατότητα. Η υποκείμενη νόσος στο κίρρωτικό ήπαρ είναι δυνατό να διαγνωστεί ιστολογικά μόνο εφόσον διατηρούνται τα παθογνωμονικά 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 περικολποειδική 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. 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 κίρρωσεως που χαρακτηρίζεται από λεπτά και ατελή ινώδη διαφραγμάτια, ανώμαλη παρεγχυματική αρχιτεκτονική και διαταραχή της κυκλοφορίας και φαίνεται να αποτελεί συνέπεια μερικής υποστροφής εγκατεστημένης κίρρωσης [83]. 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.

Πίνακας 3. Βαρύτητα ίνωσης σύμφωνα με το METAVIR scoring system

F0	Καμία ίνωση
F1	Ήπια ίνωση – ίνωση περιαγγειακή χωρίς παρουσία διαφραγματίων
F2	Μέτρια ίνωση - ίνωση περιαγγειακή και παρουσία λίγων διαφραγματίων (γεφυροποιός ίνωση)
F3	Σοβαρή ίνωση με πολυάριθμα διαφραγμάτια χωρίς κίρρωση
F4	Κίρρωση

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%) [84,85]. Αντιθέτως η αξονική τομογραφία παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία στη διάγνωση της κίρρωσης που φτάνει το 90% [86]. 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. Πρόκειται για μία υπερηχογραφική τεχνική με μία εξειδικευμένη κεφαλή (Fibro-Scan) που εκτιμά τη σκληρότητα (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 [79,82]. 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 12.5kPa 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 [88]. Η ηπατική ελαστογραφία δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται στην φάση της οξείας ηπατικής φλεγμονής γιατί μπορεί να υπερεκτιμήσει την παρουσία κίρρωσης [87].

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 [78,82]. Η παρουσία κίρσων είναι πλέον πιθανή σε ασθενείς με τιμές >20kPa στην ελαστογραφία ήπατος και αριθμό αιμοπεταλίων <150.000/mm³. Επαναληπτική ενδοσκόπηση πρέπει να γίνεται κάθε 2-3 έτη σε απουσία κίρσων και ετησίως όταν υπάρχουν κίρσοι [89].

2.4 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 [82].

Πίνακας 4. Βαθμολόγηση και κατάταξη κατά Child-Pugh

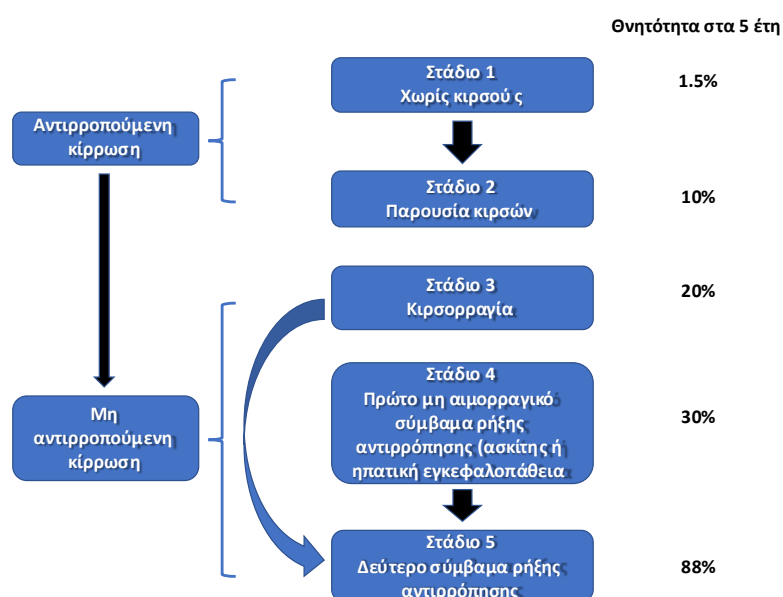
Παράμετρος	Βαθμοί		
	1	2	3
Ολική χολερυθρίνη ορού (mg/dl)	<2	2-3	>3
Αλβουμίνη ορού (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Ασκίτης	Όχι	1 ^{ου} βαθμού ή υποχωρεί με τη θεραπεία	2 ^{ου} /3 ^{ου} βαθμού ή ανθεκτικός
Ηπατική εγκεφαλοπάθεια	Όχι	1 ^{ου} /2 ^{ου} βαθμού ή υποχωρεί με τη θεραπεία	3 ^{ου} /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 3: ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ ΗΠΑΤΟΣ

3.1 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 [78,82]. 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 [90]. 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 [90] (**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 [78,82].

3.2 Αντιρροπούμενη κίρρωση

3.2.1 Στάδιο 1: Απουσία οισοφαγικών κισρών

Τριακόσιοι σαράντα επτά ασθενείς βρίσκονταν σε αυτό το στάδιο κατά τη διάγνωση της ηπατικής τους νόσου [90]. 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.

3.2.2 Στάδιο 2: Παρουσία κισρών οισοφάγου

Τριακόσιοι εβδομήντα τέσσερις ασθενείς παρουσίαζαν κισσούς οισοφάγου χωρίς άλλες επιπλοκές όταν ξεκίνησε η μελέτη [90]. 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.

3.3 Μη αντιρροπούμενη κίρρωση

3.3.1 Στάδιο 3: Κισσορραγία χωρίς την παρουσία ασκίτη

Τριακόσιοι ενενήντα ασθενείς ήταν σε αυτό το στάδιο κατά την έναρξη της μελέτης [90]. Το 36% αυτών παρουσίασε ασκίτη στην 5ετία, ενώ ένα ποσοστό 19% από τους ασθενείς απεβίωσε μέσα σε αυτό το διάστημα.

3.3.2 Στάδιο 4: Ασκήτης 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% [90]. Επειδή η ηπατική εγκεφαλοπάθεια και η ανάπτυξη καρκίνου είναι πολύ σπάνια πριν την εμφάνιση ασκήτης, ενώ άπαξ και εμφανιστούν η επιβίωση είναι παρόμοια με αυτή που έχουν οι ασθενείς λόγω του ασκήτη και μόνο, γι' αυτό οι ασθενείς που εμφανίζουν ηπατική εγκεφαλοπάθεια ή καρκίνο πριν την ανάπτυξη ασκήτη, εντάσσονται και αυτοί στο στάδιο 4.

3.3.3 Στάδιο 5: Ασκήτης και κίρρωση

Σε αυτό το στάδιο συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που αιμορράγησαν μετά την ανάπτυξη ασκήτη ή αυτοί που ανέπτυξαν ασκήτη ενώ είχαν στο παρελθόν επεισόδια κίρρωσης [90]. 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 έλευση 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 HVPG, το MELD score [91] και το BMI των ασθενών [92]. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς με HVPG > 10 mmHg είχαν 4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ρήξη της αντιρρόπησης, σε σχέση με αυτούς που είχαν HVPG < 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 αντιρροπήσεως.

3.4 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 κιστών οισοφάγου [93]. 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.

3.5 Πρόγνωση ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο

Τα ποσοστά εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου είναι 15-17% στην 5ετία [94]. 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 [95-97]. 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 [98]. 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 4: ΚΥΡΙΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΡΗΞΗΣ ΑΝΤΙΠΡΟΠΗΣΗΣ

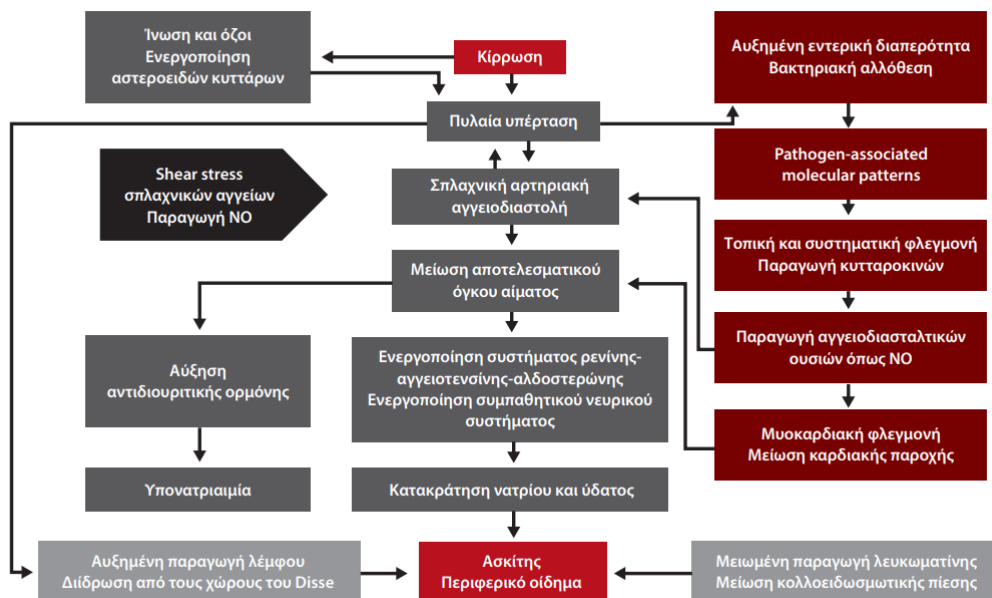
4.1 Ασκίτης

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 [78]. 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 [78]. 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 [99]. Η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην δημιουργία της σπλαγχνικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής [100]. 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 κολλοειδωσμωτική πίεση λόγω της υποαλβουμιναιμίας συμβάλλουν επίσης στην οιδηματώδη

κατάσταση της κίρρωσης [99,100]. Για την αντιμετώπιση του ασκίτη πρώτου βαθμού δεν χρειάζεται ειδική θεραπεία πλην άναλου διαίτας 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.

4.2 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 [101]. 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 [102].

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 [78,82]. 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]) [101,102].

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
Ύφεση 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 υπονατρίαιμία (<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 επλερενόνη)
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 ασκитικό 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 ασκитικού υγρού • 8 g/L αφαιρούμενου ασκитικού 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

4.3 Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Η ηπατική εγκεφαλοπάθεια είναι συχνό σύμπτωμα ρήξης αντιρρόπησης στην διάρκεια της παρακολούθησης [103]. 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 υπεραμμωναιμία, η εντερική βακτηριακή ανάπτυξη και δυσβίωση και το υψηλό φλεγμονώδες φορτίο της κίρρωσης [104]. 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 [103].

Πίνακας 7. Σταδιοποίηση και εκλυτικά αίτια της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας

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

4.4 Περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης σχετιζόμενη με την παρουσία ασκίτη

4.4.1 Ανθεκτικός ασκίτης

Ο ασκίτης στη διάρκεια της κλινικής πορείας μπορεί να καταστεί ανθεκτικός στη διουρητική αγωγή [78,99]. 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 [78,99].

Πίνακας 8. Ορισμός και διαγνωστικά κριτήρια του ανθεκτικού ασκίτη

Ορισμός	
Τύπος 1: Diuretic-resistant	Ο ασκίτης ο οποίος δεν μπορεί να κινητοποιηθεί ή η πρώτη 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 πρώτη 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 < προλαμβανόμενο 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

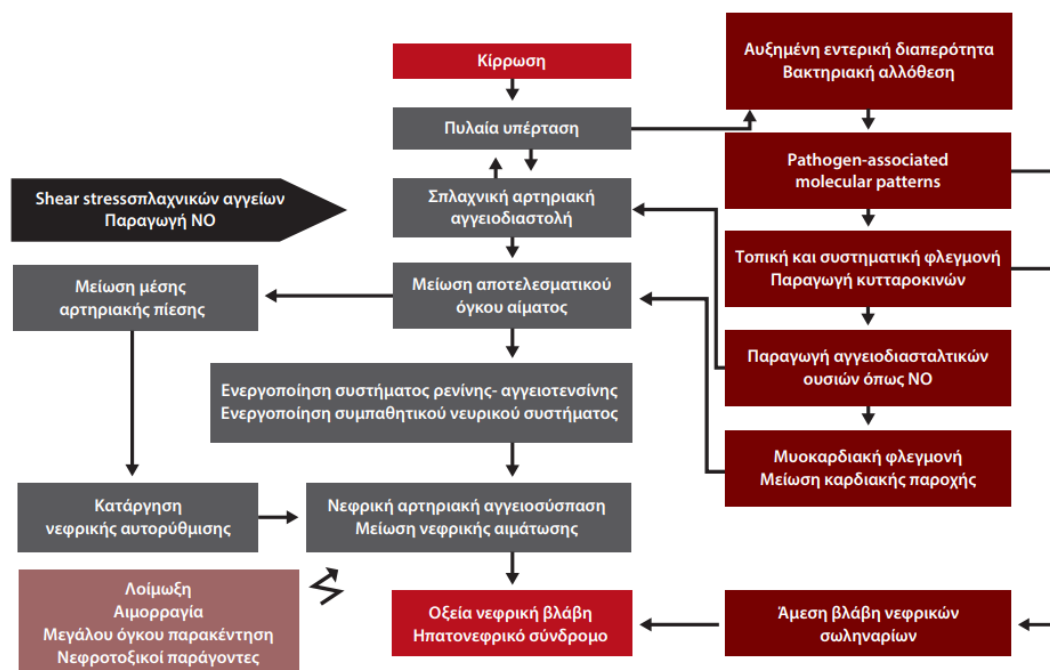
4.4.2 Ηπατονεφρικό σύνδρομο

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 [78,99,105]. 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.

Πίνακας 9. Νέος ορισμός οξείας νεφρικής βλάβης (ONB) στην κίρρωση

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

Εικόνα 5. Παθογένεση του ηπατονεφρικού συνδρόμου

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 $>2.5\text{mg/dL}$ [99,105]. 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 [78]. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ηπατονεφρικού συνδρόμου περιλαμβάνει την χορήγηση αγγειοσυσπαστικού 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 [78,99,105].

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
Ελάσσονα 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 5: ΑΛΛΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ

5.1 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% [82]. 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 ενδονοσοκομειακές. Η διάγνωση της αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας γίνεται με την ανίχνευση >250 πολυμορφοπύρηνων/ mm^3 ασκίτικού υγρού [106]. 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 [106]. Οι λοιμώξεις κοινότητας οφείλονται κυρίως σε gram αρνητικό βακτήριο του εντερικού σωλήνα και πολύ λιγότερο συχνά σε πνευμονιόκοκκο ενώ οι ενδονοσοκομειακές 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 [78,106].

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 [78]. 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 [78].

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 βακτηριαιμία [78,106]. 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 [107-109]. 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 [107].

Η θνητότητα των κίρρωτικών ασθενών που αναπτύσσουν βακτηριδιακή λοίμωξη προσεγγίζει το 38%, και ξεπερνάει το 70% στην περίπτωση σηπτικού shock [109,110].

5.2 Ηπατοκυτταρικός καρκίνος

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος είναι ο έκτος πιο συχνός καρκίνος και ο τρίτος σε θνητότητα παγκοσμίως [111]. 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 [112]. Ωστόσο, νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι η επίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση είναι υψηλότερη από ότι πιστευόταν [113]. 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 [114]. 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 [82-111].

5.3 Διαταραχές αιμόστασης στην κίρρωση

Το ήπαρ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση των φυσιολογικών αιμοστατικών μηχανισμών και γι' αυτό οι διαταραχές της αιμόστασης είναι πολύ συχνές στις ηπατικές νόσους. Η επίδραση της κίρρωσης του ήπατος στην αιμόσταση είναι σύνθετη αφού το ήπαρ είναι υπεύθυνο για τη σύνθεση, ενεργοποίηση και κάθαρση των περισσότερων παραγόντων που εμπλέκονται τόσο στην πήξη, όσο και στην ινωδόλυση. Για το λόγο αυτό οι κίρρωτικοί ασθενείς δύναται να εμφανίζουν είτε επεισόδια αιμορραγίας, είτε θρομβωτικές επιπλοκές [115].

5.3.1 Παράγοντες πήξης

Το ήπαρ αποτελεί το κύριο όργανο παραγωγής όλων των παραγόντων πήξεως, πλην του παράγοντα von Willebrand (vWF) που συντίθεται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και του παράγοντα VIII που εκτός από τα ηπατοκύτταρα συντίθεται και σε άλλους ιστούς. Έτσι στην χρόνια ηπατική ανεπάρκεια των κίρρωτικών ασθενών, παρατηρείται ελάττωση σύνθεσης όλων των παραγόντων πήξης, εκτός του vWF και του παράγοντα VIII. Οι παράγοντες πήξης II, VII, IX, X ανήκουν σε μια ομάδα πρωτεϊνών συνδεόμενων με ασβέστιο, περιέχουν γ-καρβοξυγλουταμικό οξύ και χαρακτηρίζονται ως εξαρτώμενοι από την παρουσία βιταμίνης K. Συντίθεται στο ήπαρ σε πρόδρομες ανενεργείς μορφές και ενεργοποιούνται μετά από καρβοξυλίωση που απαιτεί τη δράση της βιταμίνης K. Ανεπαρκής δράση των παραγόντων αυτών υποδηλώνει είτε ανεπαρκή σύνθεση από το ήπαρ, είτε ανεπαρκή ενεργοποίησή τους λόγω έλλειψης βιταμίνης K. Οι παράγοντες αυτοί είναι οι πρώτοι που ελαττώνονται σε ηπατική νόσο, με τον παράγοντα VII να επηρεάζεται πρώτος λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής του και να ακολουθούν οι παράγοντες II και X και τέλος ο παράγοντας IX. Τα επίπεδα

ινωδογόνου είναι και αυτά συνήθως ελαττωμένα σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος αλλά μπορεί σπανιότερα να ανευρεθούν και υψηλά επίπεδα, λόγω παραγωγής παθολογικών μη λειτουργικών μορφών [116]. Η επάρκεια των παραγόντων πήξης συνολικά εκτιμάται από το χρόνο προθρομβίνης, ο οποίος χρησιμοποιείται και ως προγνωστικός δείκτης της σοβαρότητας της ηπατοκυτταρικής ανεπάρκειας [115].

5.3.2 Αντιπηκτικοί παράγοντες

Τους κυριότερους αντιπηκτικούς παράγοντες αποτελούν οι πρωτεΐνες C, S και η αντιθρομβίνη III, γλυκοπρωτεΐνες δηλαδή που η σύνθεσή τους εξαρτάται από τη βιταμίνη K. Συντίθενται στα ηπατοκύτταρα, εκτός από την αντιθρομβίνη III που συντίθεται και στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Η πρωτεΐνη C αφού ενεργοποιηθεί μέσω της δράσης της θρομβίνης και της θρομβομοδουλίνης, απενεργοποιεί τους παράγοντες πήξεως V και VIII και αναστέλλει την απελευθέρωση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η ελεύθερη μορφή της πρωτεΐνης S (κυκλοφορεί ως ελεύθερη μορφή στο 40%, και ως συνδεδεμένη στη C4B-πρωτεΐνη στο 60%), αποτελεί συμπαράγοντα της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C και ενισχύει την αντιπηκτική της δράση. Η αντιθρομβίνη III σχηματίζει συμπλέγματα με όλους τους παράγοντες πήξης πλην του VII και αναστέλλει τη δράση της θρομβίνης και της πλασμίνης [115]. Επίκτητες ανεπάρκειες των ανωτέρω αντιπηκτικών παραγόντων ανιχνεύονται στους κίρρωτικούς ασθενείς και μάλιστα η συχνότητα τους αυξάνεται με την πρόοδο του σταδίου της ηπατικής νόσου [117]. Η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S σχετίζεται με πιο ήπια, ενώ η ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης III με πιο σοβαρή θρομβοφιλική προδιάθεση. Αντιπηκτική θεραπεία σπάνια απαιτείται στην κλινική πράξη μια και οι ανεπάρκειες των αντιπηκτικών παραγόντων συνοδεύονται και από ανεπάρκειες των παραγόντων πήξης στους κίρρωτικούς ασθενείς.

5.3.3 Ινωδόλυση

Ο ενεργοποιητής του ιστικού πλασμινογόνου (tPA) συντίθεται στο ήπαρ. Το ενεργοποιημένο ινωδολυτικό σύστημα ελέγχεται κυρίως από δύο αντι-ινωδολυτικούς παράγοντες: τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) και τον αναστολέα της πλασμίνης (α_2 -αντιπλασμίνη) που επίσης συντίθενται στο ήπαρ. Υπερινωδόλυση λόγω μειωμένων επιπέδων αντι-ινωδολυτικών παραγόντων φαίνεται ότι είναι συχνό φαινόμενο στην κίρρωση του ήπατος [115]. Εντούτοις τα φαινόμενα αυτά που οφείλονται στην ελαττωμένη σύνθεση ή κάθαρση των εμπλεκόμενων παραγόντων είναι συχνά εργαστηριακά ευρήματα χωρίς κλινική σημασία. Σε μελέτες κίρρωτικών ασθενών με θρομβοελαστογραφία δε φαίνεται να υπάρχει συχνά πρόβλημα ινωδόλυσης, ακόμα και σε παρουσία βακτηριδιακής λοίμωξης [118]. Στην περίπτωση βέβαια που υπάρχει υπερिनωδόλυση, τότε παρατηρείται σοβαρή διαταραχή της αιμόστασης με σοβαρού βαθμού και δύσκολα αντιμετωπίσιμες αιμορραγίες [119].

5.3.4 Θρόμβωση πυλαίας φλέβας

Η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας αποτελεί επιπλοκή της κίρρωσης του ήπατος. Ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης της θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένος. Η μειωμένη ταχύτητα αιματικής ροής στην πυλαία φλέβα καθώς και η περιπυλαία ίνωση, θεωρούνται ως οι παράγοντες που διαδραματίζουν τον καθοριστικότερο ρόλο στην πρόκληση αυτής της επιπλοκής. Σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο μπορεί να προκληθεί θρόμβωση της πυλαίας είτε από εξωτερική άσκηση πίεσης στην πυλαία φλέβα, είτε από καρκινική διήθηση αυτής. Στην περίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου η ανάπτυξη θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας κυμαίνεται από 10-44%, ενώ ο συνδυασμός κίρρωσης ήπατος και ηπατοκυτταρικού καρκίνου αυξάνει ακόμα περισσότερο τον κίνδυνο. Άλλοι πιο σπάνιοι τοπικοί παράγοντες κινδύνου είναι οι ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και τα χειρουργεία της κοιλιάς. Τέλος η διαταραχή της σύνθεσης αντιπηκτικών παραγόντων που παρατηρείται στους κίρρωτικούς ασθενείς οδηγεί σε μια επίκτητη θρομβοφιλική κατάσταση που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας [120].

5.4 Πνευμονικές επιπλοκές της κίρρωσης

Το ηπατοπνευμονικό σύνδρομο και η πυλαιοπνευμονική υπέρταση αποτελούν ειδικές για τα ηπατικά νοσήματα διαταραχές του αγγειακού πνευμονικού δικτύου που σχετίζονται με την παρουσία πυλαίας υπέρτασης, διέπονται όμως από διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, έχουν διαφορετική κλινική εικόνα και ευρήματα από την κλινική εξέταση και χρήζουν ειδικής θεραπευτικής αντιμετώπισης (**Πίνακας 13**). Είναι δυνατό να επηρεάσουν σημαντικά τη θνητότητα και τη θνησιμότητα των κίρρωτικών ασθενών καθώς και την υποψηφιότητά τους για μεταμόσχευση ήπατος.

Πίνακας 13. Διαφορές μεταξύ πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης και ηπατοπνευμονικού συνδρόμου

	Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο	Πυλαιοπνευμονική υπέρταση
Συμπτωματολογία	Προοδευτική δύσπνοια	Προοδευτική δύσπνοια, θωρακικό άλγος, συγκοπή
Κλινική εξέταση	Κυάνωση, πηληκτροδακτυλία, spider angiomias	Όχι κυάνωση ↑ του P2 του 2ου καρδιακού τόνου
ΗΚΓ ευρήματα	Κανένα	Block δεξιού σκέλους, δεξιόστροφος άξονας, υπερτροφία δεξιάς κοιλίας
Αέρια αίματος	Μέτρια έως σοβαρή υποξυγοναιμία	Καθόλου ή ήπια υποξυγοναιμία
Α/α θώρακος	Φυσιολογική	Μεγαλοκαρδία
Δισδιάστατο ενισχυμένης αντίθεσης υπερηχογράφημα καρδιάς	Πάντα θετικό: εμφάνιση φουσαλίδων στον αριστερό κόλπο >3-6 καρδιακών κύκλους μετά την εμφάνισή τους στον δεξιό κόλπο	Συνήθως αρνητικό. Θετικό σε <3 καρδιακών κύκλους, αν υπάρχει βλάβη στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα ή ανοικτό ωοειδές τρήμα
⁹⁹ TcMAA shunting index	≥ 6%	< 6%
Αιμοδυναμικές παράμετροι	Φυσιολογικές/ ↓ PVR	↑ PVR φυσιολογική mPAOP
Αγγειογραφία πνευμονικών	Φυσιολογική/“σπογγιοειδής” εμφάνιση (τύπου I), αρτηριο-φλεβικές επικοινωνίες (τύπου II)	Μεγάλες πνευμονικές αρτηρίες
Μεταμόσχευση	Πάντα ένδειξη, ακόμα και σε σοβαρές καταστάσεις	Ένδειξη μόνο σε ήπιες έως μετρίου βαθμού καταστάσεις

PVR: πνευμονικές αντιστάσεις, mPAOP: μέση πίεση ενσφύωσης στην πνευμονική αρτηρία

5.4.1 Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο

Ο όρος “ηπατοπνευμονικό σύνδρομο” χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1977, όταν διαταραχές στην ανταλλαγή αερίων αίματος σε ασθενείς με κίρρωση

ήπατος αποδόθηκαν στην παρουσία διαστολής των πνευμονικών αγγείων [121]. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι το 40% των ασθενών με κίρρωση ήπατος παρουσιάζουν διαστολή του ενδοπνευμονικού αγγειακού δικτύου, ενώ 10-20% εμφανίζουν διαταραχή της οξυγόνωσης με σημαντικούς λειτουργικούς περιορισμούς [122]. Για τη διάγνωση του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου απαιτείται η παρουσία των παρακάτω: 1) πυλαία υπέρταση, 2) γενικευμένη αγγειοδιαστολή των πνευμονικών αγγείων και 3) διαταραχή στην ανταλλαγή των αερίων που εκδηλώνεται με αυξημένη κυψελιδο-τριχοειδική διαφορά [alveolar arterial oxygen gradient (DP(A-a)O₂)] σε συνθήκες ατμοσφαιρικού αέρα, η οποία οδηγεί σε υποξυγοναιμία [123]. Μερική πίεση οξυγόνου (PaO₂) 80 mmHg, μέτριο αν το PaO₂ είναι μεταξύ 60-80 mmHg, σοβαρό όταν το PaO₂ είναι μεταξύ 50-60 mmHg και πολύ σοβαρό όταν το PaO₂ < 50 mmHg [123]. Η παρουσία ηπατοπνευμονικού συνδρόμου αποτελεί ανεξάρτητο αρνητικό προγνωστικό παράγοντα σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος. Σε μια μικρή αναδρομική μελέτη που αφορούσε 22 ασθενείς με ηπατοπνευμονικό σύνδρομο, η θνησιμότητα ήταν 41% στα 2.5 έτη από τη διάγνωση του συνδρόμου [124]. Σε μια προοπτική μελέτη 111 κίρρωτικών ασθενών, το 24% που εμφάνισε ηπατοπνευμονικό σύνδρομο είχε σημαντικά μικρότερο ενδιάμεσο χρόνο επιβίωσης συγκριτικά με αυτούς χωρίς ηπατοπνευμονικό σύνδρομο (10.6 έναντι 40.8 μήνες αντίστοιχα), ακόμα και όταν συνυπολογίσθηκε η σοβαρότητα της ηπατικής νόσου [125]. Οι αιτίες θανάτου στους ασθενείς με ηπατοπνευμονικό σύνδρομο ήταν αποτέλεσμα της ηπατοκυτταρικής τους ανεπάρκειας και της πυλαίας υπέρτασης και σχετιζόταν με το βαθμό της υποξυγοναιμίας [125].

5.4.1.1 Παθολογοανατομικά ευρήματα και παθολογική φυσιολογία του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου

Το χαρακτηριστικό παθολογοανατομικό εύρημα στο ηπατοπνευμονικό σύνδρομο είναι η σημαντικού βαθμού τοπική ή διάχυτη διαστολή των πνευμονικών αγγείων, προτριχοειδικά, μετατριχοειδικά και στην επιφάνεια του υπεζωκότα, που αποτελεί το βασικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό της υποξυγοναιμίας [126]. Η εκσεσημασμένη διάταση των πνευμονικών τριχοειδών

βοηθάει τη δίοδο μικτού φλεβικού αίματος είτε γρήγορα, είτε άμεσα, διαμέσου ενδοπνευμονικών shunts στις πνευμονικές φλέβες. Η μειωμένη οξυγόνωση οφείλεται σε διαταραχή αερισμού-αιμάτωσης λόγω αυξημένης αιματικής ροής, ενώ ο κυψελιδικός αερισμός δεν παρουσιάζει διαταραχές. Ο βαθμός της υποξυγοναιμίας φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με την έκταση των ενδοηπατικών shunts, τη διαταραχή αερισμού-αιμάτωσης ή και με τα δύο. Ο ρόλος των πυλαιοπνευμονικών επικοινωνιών είναι μάλλον αμελητέος. Τέλος, για την υποξυγοναιμία έχει επίσης ενοχοποιηθεί διαταραχή της συνδετικής ικανότητας της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο. Η ερμηνεία της διαστολής των ενδοπνευμονικών τριχοειδών αποτελεί πεδίο εντατικής έρευνας. Οι μεταβολές αυτές είναι δυνατό να οφείλονται σε μειωμένο προτριχοειδικό αγγειακό τόνο, αλλά φαίνεται να εμπλέκονται και άλλοι μηχανισμοί όπως η αγγειογένεση και το remodeling. Η μείωση του αγγειακού τόνου αποδίδεται στην εκσεσημασμένη παραγωγή αγγειοδιασταλτικών ουσιών από το ενδοθήλιο των πνευμονικών τριχοειδών, όπως του TNF-α, του CO και του NO [127-129]. Ο ρόλος του NO έχει διαφανεί από μελέτες οι οποίες ανέδειξαν πως το εκπνεόμενο NO σε κιρρωτικούς ασθενείς έχει θετική συσχέτιση με την DP(A-a)O₂ [130]. Όπως έχουμε ήδη αναφέρει σε προηγούμενη ενότητα, στην κίρρωση ήπατος παρατηρείται βακτηριδιακή αλλόθεση από τον εντερικό αυλό προς τους μεσεντέριους κοιλιακούς λεμφαδένες και συνοδός ενεργοποίηση μακροφάγων και λεμφοκυττάρων που προάγουν την παραγωγή κυτταροκινών. Ο TNF-α και η βακτηριδιακή ενδοτοξίνη προκαλούν αγγειοδιασταλτική δράση στα πνευμονικά τριχοειδή. Ο αγγειοδιασταλτικός ρόλος του TNF-α, μέσω της επαγωγικής συνθετάσης του NO (inducible NO synthase [iNOS]), έχει διαφανεί σε πειραματικά μοντέλα, όπου η χορήγηση σε κιρρωτικά ποντίκια νορφλοξασίνης η οποία αναστέλλει τη βακτηριδιακή αλλόθεση, μείωσε τα ποσοστά εμφάνισης ηπατοπνευμονικού συνδρόμου [131]. Ανάλογα συμπεράσματα έχουν προκύψει και από τη χορήγηση πεντοξυφυλλίνης σε ποντίκια με κίρρωση ήπατος. Η πεντοξυφυλλίνη η οποία αναστέλλει την παραγωγή TNFα, προλάμβανε την εμφάνιση της υπερδυναμικής κυκλοφορίας και του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου [132].

5.4.1.2 Διάγνωση του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου

Ένας βασικός παράγοντας στη διάγνωση του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου είναι ο αποκλεισμός άλλων αιτιών που εκδηλώνονται με υποξυγοναιμία. Η υποψία του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου τίθεται σε ασθενείς με εμμένουσα υποξία που έχουν φυσιολογική α/α θώρακος και έχουν λάβει επαρκή αγωγή για θεραπεία άλλων καταστάσεων που μπορεί να συνυπάρχουν. Ο προσδιορισμός της $DP(A-a)O_2$ είναι ιδανική παράμετρος για την εκτίμηση διαταραχών οξυγόνωσης στο ηπατοπνευμονικό σύνδρομο, δεδομένου ότι μπορεί να είναι παθολογική σε άτομα με φυσιολογική PO_2 . Το δισδιάστατο ενισχυμένης αντίθεσης υπερηχογράφημα καρδιάς (ΔΕΑΥΚ) αποτελεί την εξέταση εκλογής για τη διάγνωση του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου. Σε ασθενείς με κίρρωση ή πυλαία υπέρταση, ο συνδυασμός υποξαιμίας και θετικών ευρημάτων στο δισδιάστατο ενισχυμένης αντίθεσης υπερηχογράφημα καρδιάς, απουσία άλλων σημαντικών νοσημάτων της καρδιάς ή των πνευμόνων, πρέπει να μας οδηγήσει στη διάγνωση του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου. Σε μια προοπτική μελέτη η συχνότητα θετικών ευρημάτων στο ΔΕΑΥΚ ήταν 93% σε ασθενείς με $PaO_2 < 70$ mmHg και 100% σε ασθενείς με $PaO_2 < 65$ mmHg [133]. Για τη διενέργεια της εξέτασης αυτής χορηγούνται 10 ml φυσιολογικού ορού ενδοφλεβίως αφού πρώτα έχουν ανακινηθεί ώστε να δημιουργηθούν μικροφουσαλίδες διαμέτρου < 90 μm. Υπό φυσιολογικές συνθήκες οι μικροφουσαλίδες παγιδεύονται στη μικροκυκλοφορία του πνεύμονα και απορροφώνται. Σε ασθενείς όμως με ενδοκαρδιακά ή ενδοπνευμονικά shunts οι μικροφουσαλίδες εμφανίζονται στον αριστερό κόλπο. Από εκεί και πέρα η διαφοροποίηση μεταξύ ενδοκαρδιακών ή ενδοπνευμονικών shunts βασίζεται στο χρόνο εμφάνισης των φουσαλίδων στον αριστερό κόλπο. Στην πρώτη περίπτωση οι μικροφουσαλίδες γίνονται ορατές μέσα σε 3 καρδιακούς κύκλους, ενώ στην περίπτωση των ενδοπνευμονικών shunts η εμφάνισή τους γίνεται μετά από 4-5 καρδιακούς κύκλους. Με τη χρήση διοισοφάγειου υπερηχογραφήματος καρδιάς η εξέταση αποκτά ακόμα μεγαλύτερη ευαισθησία (51% vs. 32%) [134]. Το μειονέκτημα της εξέτασης αυτής είναι ότι δεν έχει μεγάλη ειδικότητα, ενώ δεν μπορεί να ποσοτικοποιήσει το βαθμό διαφυγής. Το ολόσωμο σπινθηρογράφημα με μακρομόρια λευκωματίνης σεσημασμένης με ραδιενεργό τεχνητό (Tc-99m), όχι μόνο αναδεικνύει τα ενδοπνευμονικά shunts,

αλλά επιπλέον τα ποσοτικοποιεί. Η λευκωματίνη έχει διάμετρο $> 20 \mu\text{m}$ και στις περιπτώσεις ενδοκαρδιακών ή ενδοπνευμονικών shunts κατακρατείται σε εξωπνευμονικές θέσεις, όπως στον εγκέφαλο, στους νεφρούς, το σπλήνα και το ήπαρ. Σε φυσιολογικά άτομα μπορεί να ανιχνευτεί σε ποσοστό 6%. Η ευαισθησία της μεθόδου κυμαίνεται στο 85% και η ειδικότητά της στο 100%, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου, μια και ουσιαστικά μέσω αυτής μπορούμε να ποσοτικοποιούμε το βαθμό του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου.

5.4.2 Πυλαιοπνευμονική υπέρταση

Ως πυλαιοπνευμονική υπέρταση, ορίζεται η αύξηση της πίεσεως στην πνευμονική αρτηρία σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος ή πυλαία υπέρταση. Η πρώτη αναφορά του νοσήματος έγινε το 1951 και σε κλινικές μελέτες έχει διαφανεί ότι η συχνότητα εμφάνισής της σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος κυμαίνεται από 2-10% [135], ενώ σε αυτούς με τελικού σταδίου ηπατική νόσο που βρίσκονται σε λίστα για μεταμόσχευση, το ποσοστό της πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης κυμαίνεται έως και 16% [136]. Η πυλαιοπνευμονική υπέρταση, σύμφωνα με το 3ο Παγκόσμιο Συμπόσιο για την Πνευμονική Υπέρταση, ορίζεται βάσει της παρουσίας των ακόλουθων αιμοδυναμικών παραμέτρων σε ασθενείς με πυλαία υπέρταση: α) Αυξημένη μέση πίεση στην πνευμονική αρτηρία (pulmonary artery pressure [PAP]), όπως αυτή υπολογίζεται από καθετηριασμό των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων ($\text{PAP} > 25 \text{ mmHg}$ σε κατάσταση ηρεμίας ή $\text{PAP} > 30 \text{ mmHg}$ μετά από άσκηση). β) Αυξημένες αντιστάσεις στα πνευμονικά αγγεία $> 240 \text{ dynes/s/cm}^5$ και γ) Φυσιολογική πίεση ενσφήνωσης στην πνευμονική αρτηρία $< 15 \text{ mmHg}$ που αντανακλά την τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας [123]. Η παρουσία πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης έχει επίπτωση στην επιβίωση των κίρρωτικών ασθενών μια και είναι υπεύθυνη για την πρόκληση δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Έτσι σε πρώιμες μελέτες, αναφέρεται ότι η μέση επιβίωση των κίρρωτικών ασθενών μετά τη διάγνωση της πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης είναι οι 15 μήνες (0-84), ενώ το 50% αυτών πεθαίνει εντός 6μήνου από τη διάγνωση [135]. Τα τελευταία χρόνια με τη χρήση αγγειοδιασταλτικών ουσιών φαίνεται να

βελτιώνεται η πρόγνωση των κίρρωτικών με πυλαιοπνευμονική υπέρτασης ΠΥΥ, αν και τα δεδομένα αφορούν μικρές μελέτες. Συγκεκριμένα η επιβίωση μετά τη χορήγηση ιλοπρόστης ήταν 77%, 62% και 46% μετά από 1,2 και 3 χρόνια αντίστοιχα, ενώ μετά τη χορήγηση μποσεντάνης η επιβίωση ήταν 94%, 89% και 89% στα 1,2 και 3 χρόνια αντίστοιχα.

5.4.2.1 Παθογένεια της πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης

Η παθογένεια της πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης δεν είναι σαφής, αλλά φαίνεται ότι είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης πολλών μηχανισμών. Σε αυτούς συγκαταλέγονται η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ αγγειοσυσπαστικών και αγγειοδιασταλτικών παραγόντων και πιο συγκεκριμένα αύξηση της παραγωγής αγγειοσυσπαστικών παραγόντων (ενδοθηλίνη-1, αγγειοτενσίνη II, νορεπινεφρίνη) και μείωση της παραγωγής αγγειοδιασταλτικών παραγόντων (NO, προστακυκλίνης) [137]. Επίσης παρατηρείται βλάβη στο ενδοθήλιο των πνευμονικών αγγείων λόγω του stress που οφείλεται στην υπερδυναμική κυκλοφορία της κίρρωσης. Αποτέλεσμα αυτού είναι η προοδευτική αναδόμηση των πνευμονικών αγγείων (remodelling), ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών ινών και οι θρομβώσεις των μικρών αγγείων [138]. Το 30-50% των ασθενών με πυλαία υπέρταση χαρακτηρίζεται από αυξημένο όγκο παλμού στα πλαίσια της υπερδυναμικής κυκλοφορίας και μικρού βαθμού πνευμονική υπέρταση παρουσία φυσιολογικών αντιστάσεων, λόγω του αυξημένου όγκου αίματος που κυκλοφορεί στα πνευμονικά αγγεία. Η κατάσταση αυτή δεν είναι πραγματική πυλαιοπνευμονική υπέρταση και μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση της επίπτωσης της πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης [138].

5.4.2.2 Διάγνωση της πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης

Η διάγνωση της πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης είναι επιβεβλημένη σε κίρρωτικούς ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση, δεδομένου ότι η παρουσία μετρίου ή σοβαρού βαθμού πυλαιοπνευμονική υπέρταση αυξάνει πολύ τη θνητότητα κατά την περιεγχειρητική περίοδο [139]. Η πυλαιοπνευμονική υπέρταση ταξινομείται σε ήπια (PAP 25-34 mmHg), μέτρια

(PAP 35-44 mmHg) και σοβαρή (PAP>45 mmHg). Πιο συγκεκριμένα, η παρουσία μέτριας πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης αυξάνει την περιεγχειρητική θνητότητα έως και 40%, καθώς και της μακροχρόνιας μετεγχειρητικής θνησιμότητας [139]. Εξαιτίας των ανωτέρω, ασθενείς με σοβαρή πυλαιοπνευμονική υπέρταση έχουν απόλυτη αντένδειξη να μεταμοσχευτούν. Για τη διάγνωση της πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης, εκτός από τις αιμοδυναμικές διαταραχές που έχουν ήδη προαναφερθεί, απαραίτητη είναι η παρουσία ηπατικής νόσου και παράλληλα ο αποκλεισμός άλλων αιτιών πνευμονικής υπέρτασης (αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, βαλβιδοπάθειες, θρομβοεμβολική νόσος κ.α). Το διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς έχει 97% ευαισθησία και 77% ειδικότητα για τη διάγνωση μέτριας και σοβαρής πνευμονικής υπέρτασης [140]. Πρέπει να αναφερθεί ότι στους κιρρωτικούς ασθενείς, η παρουσία υπερδυναμικής κυκλοφορίας και καταστάσεις όπως ο ασκίτης και το ηπατονεφρικό σύνδρομο είναι δυνατό να επηρεάσουν τις μετρήσεις που γίνονται μέσω του υπερηχογραφήματος καρδιάς, μια και οι καταστάσεις αυτές επηρεάζουν τον ενδαγγειακό όγκο [141]. Σε μια πρόσφατη προοπτική μελέτη φάνηκε ότι το υπερηχογράφημα καρδιάς διπλής αντίθεσης είχε ευαισθησία 80%, ειδικότητα 96%, θετική προγνωστική αξία 60% και αρνητική προγνωστική αξία 98%. Αυτό σημαίνει ότι το 40% των ασθενών με αυξημένες πνευμονικές πιέσεις στο υπερηχογράφημα καρδιάς δεν είχαν πυλαιοπνευμονική υπέρταση βάσει των ευρημάτων του καθετηριασμού, ενώ δεν υπήρχε κανένα ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα [141]. Δεδομένων αυτών των μειονεκτημάτων του υπερηχογραφήματος, η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης είναι ο καθετηριασμός των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων. Δεν υπάρχει δυστυχώς μέχρι σήμερα ομοφωνία για το ακριβές ύψος πίεσεως στην πνευμονική αρτηρία, η ανεύρεση του οποίου κατά τη διενέργεια υπερηχογραφήματος καρδιάς, θα οδηγεί στη συνέχεια στην ανάγκη διενέργειας καθετηριασμού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΕΣ ΗΠΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Η χρόνια ηπατική νόσος οποιασδήποτε αιτιολογίας συχνά συνδέεται με αιματολογικές διαταραχές. Μεταξύ αυτών, η αναιμία είναι ένα συχνό φαινόμενο, που παρατηρείται σε περίπου 75% των ασθενών με προχωρημένη ηπατική νόσο. Η αιτιολογία της αναιμίας, ειδικά σε ασθενείς με κίρρωση, είναι σύνθετη και πολυπαραγοντική [142]. Το ήπαρ παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση του σιδήρου. Είναι το κύριο όργανο για την παραγωγή της ρυθμιστικής ορμόνης του σιδήρου εψιδίνης, η οποία εκφράζεται σε καταστάσεις περίσσειας σιδήρου καθώς και σε περιπτώσεις φλεγμονής, εμποδίζοντας την απορρόφηση του σιδήρου από τα εντεροκύτταρα. Ο ρόλος της εψιδίνης στις ηπατικές παθήσεις, με ή χωρίς κίρρωση, βρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση, αλλά είναι πιθανώς ένας από τους παράγοντες που συμβάλλουν στην αναιμία χρόνιας νόσου, η οποία παρατηρείται σε διάφορες ηπατικές παθήσεις. Η αιμόλυση αποτελεί επίσης μια κοινή αιτία αναιμίας σε ασθενείς με ηπατική νόσο, ειδικά αλκοολικής αιτιολογίας, και συνήθως αποδίδεται σε δυσμορφίες των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Σχετίζεται με ανώμαλη εναπόθεση χοληστερόλης στη μεμβράνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η οποία έχει ως αποτέλεσμα ερυθροκύτταρα με βραχεία διάρκεια ζωής, που ονομάζονται ακανθοκύτταρα [143,144]. Σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, η θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, η οποία εφαρμοζόταν μέχρι την ανάπτυξη των από του στόματος νεότερα αντιικά, μπορούσε επίσης να προκαλέσει σημαντική αναιμία. Η θεραπεία με ιντερφερόνη έχει συσχετιστεί με τοξικότητα στον μυελό των οστών, ενώ η αιμολυτική αναιμία που προκαλείται από ριμπαβιρίνη είναι μια καλά αναγνωρισμένη, δόσοεξαρτώμενη παρενέργεια του φαρμάκου [144]. Η αναιμία στην αλκοολική ηπατική νόσο σχετίζεται επίσης με άμεση τοξική επίδραση του αλκοόλ στον μυελό των οστών, προκαλώντας αναστρέψιμη καταστολή της αιμοποίησης και στη συνέχεια αναιμία με συνοδό μειωμένη παραγωγή και λειτουργία αιμοπεταλίων. Επιπλέον, η πλειονότητα των ασθενών με χρόνια κατάχρηση αλκοόλ παρουσιάζει επίσης υποσιτισμό, με αποτέλεσμα ανεπάρκεια σιδήρου, φυλλικού οξέος και των βιταμινών B12 και B6 [145]. Μία από τις κύριες, και δυνητικά θεραπεύσιμες, αιτίες αναιμίας σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος είναι η οξεία ή χρόνια απώλεια αίματος στο γαστρεντερικό

σωλήνα, που συχνά οδηγεί σε σιδηροπενική αναιμία (ΣΙΔ.ΑΝ). Η αιμορραγία είναι συνήθως δευτερογενής σε επιπλοκές της πυλαίας υπέρτασης, όπως γαστροοισοφαγική ρήξη κισμών, πυλαία υπερτασική γαστροπάθεια, αγγειεκτασίες του γαστρικού άντρου ή πεπτικά έλκη [146,147]. Το γεγονός ότι οι ασθενείς με ηπατική νόσο έχουν επίσης διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού με μείωση παραγωγής των προπηκτικών παραγόντων είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει στην αιμορραγική τάση σε συνδυασμό με την θρομβοπενία λόγω της σπληνομεγαλίας. Η σιδηροπενία με ή χωρίς αναιμία, σχετίζεται με πολλά συμπτώματα και επιπλοκές που έχουν σημαντικό και αρνητικό αντίκτυπο στους ασθενείς. Μπορεί να αυξήσει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα, επηρεάζει αρνητικά τη γνωστική λειτουργία και μειώνει την ποιότητα ζωής [148]. Η επίδραση στην ποιότητα ζωής ειδικότερα είναι ουσιαστική και μπορεί να επηρεάσει τους ασθενείς σωματικά και συναισθηματικά, επηρεάζοντας αρνητικά τη γνωστική τους λειτουργία και την ικανότητά τους για εργασία. Η ΣΙΔ.ΑΝ μπορεί επίσης να προκαλέσει μια ποικιλία μεταβολικών αλλαγών στο ήπαρ. Σε μια πειραματική μελέτη, οι Kamei et al έδειξαν ότι η νοητική υστέρηση μπορεί να προκαλέσει διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων, της γλυκόζης και των θρεπτικών συστατικών, καθώς και πρόκληση απόπτωσης κυττάρων [149,150]. Η διάγνωση της ΣΙΔ.ΑΝ δεν είναι πάντα απλή, καθώς πολλές από τις συμβατικές διαγνωστικές εξετάσεις επηρεάζονται από ηπατική κυτταρική βλάβη [151,152].

6.1 Ομοιοστασία του σιδήρου και παθογένεση της σιδηροπενικής αναιμίας

Ο σίδηρος είναι ένα μικροθρεπτικό συστατικό ζωτικής σημασίας για την ανθρώπινη οξυγόνωση, δεδομένου του κρίσιμου ρόλου του στη μεταφορά οξυγόνου μέσω αιμοσφαιρίνης και της μυοσφαιρίνης. Παίζει επίσης σημαντικό ρόλο σε πολλαπλές μεταβολικές οδούς, όπως η σύνθεση του DNA και η μιτοχονδριακή λειτουργία. Η συγκέντρωση σιδήρου στο σώμα είναι 2-4 g και πάνω από το 80% περιέχεται στην αιμοσφαιρίνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η ομοιοσταση του σιδήρου ρυθμίζεται μέσω πολλαπλών περίπλοκων οδών που εξισορροπούν τις ανάγκες σε σίδηρο και την απορρόφηση του σιδήρου στο

έντερο. Υπάρχουν τρεις κύριοι κυτταρικοί τύποι που αναγνωρίζονται ως κομβικοί για την ομοιοστασία του σιδήρου: το εντεροκύτταρο, το ηπατοκύτταρο και το μακροφάγο. Η απορρόφηση του διαιτητικού σιδήρου συμβαίνει στο λεπτό έντερο, συγκεκριμένα στο δωδεκαδάκτυλο, μέσω του δισθενούς μεταφορέα μετάλλων-1 (DMT-1). Μετά τη μεταφορά από τον εντερικό αυλό στο εντεροκύτταρο, ο σίδηρος μπορεί να αποθηκευτεί ως φερριτίνη ή να μεταφερθεί στο πλάσμα μέσω ενός διαμεμβρανικού μεταφορέα που ονομάζεται φερροπορτίνη (FPN)/SLC40A1. Ο σίδηρος του πλάσματος στη συνέχεια συζευγνύεται με την τρανσφερίνη, τον κύριο μεταφορέα σιδήρου στην κυκλοφορία. Η μειωμένη σύνθεση οποιουδήποτε από αυτούς τους συμμετέχοντες μπορεί να προκαλέσει αναστολή της απορρόφησης του σιδήρου και δυσλειτουργία της ομοιοστασίας του **[153]**. Ωστόσο, ο σίδηρος που απορροφάται από τη διατροφή δεν επαρκεί για την κάλυψη των καθημερινών αναγκών. Μια άλλη σημαντική πηγή σιδήρου παρέχεται από τον δεύτερο κυτταρικό τύπο: τα μακροφάγα που αποικοδομούν τα γερασμένα ή κατεστραμμένα ερυθροκύτταρα μέσω της ερυθροφαγοκυττάρωσης στον σπλήνα, το ήπαρ ή τον μυελό των οστών. Τα μακροφάγα έχουν επίσης την ικανότητα να αποθηκεύουν σίδηρο ως φερριτίνη ή να τον απελευθερώνουν στην κυκλοφορία μέσω της FPN. Τα ηπατοκύτταρα αντιπροσωπεύουν τον τρίτο κυτταρικό τύπο. Το ήπαρ αποτελεί σημαντικό χώρο αποθήκευσης σιδήρου, τον οποίο λαμβάνει μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας και, σε περίπτωση αυξημένης ζήτησης, τον απελευθερώνει πίσω στη συστηματική κυκλοφορία μέσω του μόνου γνωστού εξαγωγέα σιδήρου, της FPN **[154]**. Η FPN μπορεί να θεωρηθεί ο κύριος παράγοντας σε αυτή τη διαδικασία, καθώς είναι ο μόνος εξαγωγέας σιδήρου «κατόπιν ζήτησης» από τα εντεροκύτταρα, τα μακροφάγα και τα ηπατοκύτταρα. Αλλά ο κύριος ρυθμιστής της ομοιοστασίας του σιδήρου είναι η εψιδίνη. Η εψιδίνη είναι ένα πεπτίδιο 25 αμινοξέων που συντίθεται και εκκρίνεται από ηπατοκύτταρα, κυκλοφορεί στο πλάσμα του αίματος, κυρίως ελεύθερη ή συνδεδεμένη ασθενώς με την αλβουμίνη και την α2-μακροσφαιρίνη, και φιλτράρεται από τους νεφρούς. Η εψιδίνη συνδέεται με την FPN, η οποία είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά σιδήρου από τον ενδοκυτταρικό χώρο στη συστηματική κυκλοφορία. Με αυτόν τον τρόπο, η εψιδίνη εμποδίζει τη μεταφορά σιδήρου από εντεροκύτταρα, ηπατοκύτταρα και μακροφάγα. Η εψιδίνη αναστέλλει επίσης την μεταγραφή της DMT-1 και επομένως εμποδίζει την

απορρόφηση του σιδήρου από το δωδεκαδάκτυλο. Η έκφρασή της αυξάνεται όταν υπάρχει περίσσεια σιδήρου στο σώμα και σε περιπτώσεις φλεγμονής, ενώ η έκφρασή της καταστέλλεται όταν υπάρχει υποξία ιστών, σιδηροπενία ή αυξημένη ερυθροβλαστική δραστηριότητα. Σε αυτό το πλαίσιο, η εψιδίνη αντιδρά ως πρωτεΐνη οξείας φάσης [155,156].

6.2 Ομοιοστασία σιδήρου και ηπατική νόσος

Δεδομένου ότι το ήπαρ παίζει σημαντικό ρόλο στην ισορροπία του σιδήρου, είναι προφανές ότι οι ηπατικές νόσοι διαφορετικής αιτιολογίας, και ιδιαίτερα η προχωρημένη χρόνια ηπατική νόσος με πυλαία υπέρταση, σχετίζονται άμεσα με ανωμαλίες στην ομοιόσταση του σιδήρου.

6.2.1 Ήπαρ και εψιδίνη

Ο κύριος ρυθμιστής της ομοιοστασίας του σιδήρου, η εψιδίνη, εκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ. Επομένως, στη χρόνια ηπατική νόσο, και ιδιαίτερα σε περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης, αναμένουμε να βρούμε χαμηλά επίπεδα εψιδίνης. Από την άλλη πλευρά, πολλές χρόνιες ηπατοπάθειες (αλκοολική και μη αλκοολική χρόνια ηπατική νόσος, χρόνια λοίμωξη HCV) σχετίζονται με ποικίλο βαθμό υπερφόρτωσης σιδήρου που αντιπροσωπεύει, μαζί με τη φλεγμονή, μια σύνθετη και ακόμη όχι σαφώς γνωστή κατάσταση για τη σύνθεση και τη ρύθμιση της εψιδίνης [157]. Ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών έχει διερευνήσει τα επίπεδα της εψιδίνης σε ηπατικές παθήσεις διαφορετικής αιτιολογίας και την κλινική τους σημασία. Μια στενή σχέση των επιπέδων της εψιδίνης με τον βαθμό της ηπατικής φλεγμονής έχει τεκμηριωθεί από τους Tsochatzis και συν., οι οποίοι βρήκαν μια θετική συσχέτιση μεταξύ της μείωσης των επιπέδων της εψιδίνης και των βιοχημικών και ιστολογικών δεικτών φλεγμονής, ηπατοκυτταρικής βλάβης και ίνωσης σε ασθενείς με HCV [158]. Αρκετές μελέτες έχουν υποδείξει ότι στη λοίμωξη από HCV υπάρχει μια μείωση της έκφρασης της εψιδίνης που προκαλεί εναπόθεση σιδήρου και επομένως ηπατική βλάβη [159,160]. Η ηπατική εψιδίνη, ωστόσο, φαίνεται να μειώνεται όχι μόνο στην HCV, αλλά και σε ηπατικές παθήσεις διαφορετικής

αιτιολογίας. Μια πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος αποκάλυψε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα εψιδίνης ορού και αναλογία εψιδίνης/φερριτίνης ορού σε ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα, πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα ή πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα, σε σύγκριση με ασθενείς με ηπατίτιδα Β, C ή μη αλκοολική ηπατική νόσο. Ωστόσο, δεν υπήρξε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες **[161]**. Η αναλογία εψιδίνης/φερριτίνης μελετήθηκε επίσης από τους Tan και συν. σε 332 ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο έναντι υγιών μαρτύρων και ασθενών με μη ηπατική νόσο. Έδειξαν ότι τα επίπεδα εψιδίνης ήταν μειωμένα στην ομάδα της χρόνιας ηπατικής νόσου σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς ηπατική νόσο αλλά όχι με τους υγιείς μάρτυρες. Όταν η εψιδίνη συνδυάστηκε με φερριτίνη, ωστόσο, η αναλογία εψιδίνης/φερριτίνης διαπιστώθηκε ότι ήταν σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες και συσχετίστηκε επίσης ανεξάρτητα με προοδευτική ίνωση, υποδεικνύοντας ότι η αναλογία εψιδίνης/φερριτίνης θα μπορούσε να έχει διαγνωστική χρησιμότητα **[162]**. Αντίθετα, οι Wang και συν., σε μια μελέτη παρατήρησης 46 ασθενών που είχαν χρόνια ηπατίτιδα Β με ή χωρίς κίρρωση, διαπίστωσαν ότι η μέση τιμή εψιδίνης ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β χωρίς κίρρωση και σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό αλλά όχι με την ομάδα κίρρωσης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η υπερφόρτωση σιδήρου, η ιογενής λοίμωξη και η φλεγμονή του ήπατος μπορούν να αυξήσουν την εψιδίνη σε μη κίρρωτικούς ασθενείς. Υπάρχει σίγουρα μεγάλο ενδιαφέρον για τους περίπλοκους μηχανισμούς ρύθμισης της εψιδίνης και περαιτέρω έρευνα στο μέλλον μπορεί να δείξει πρόσθετους παράγοντες που επηρεάζουν την έκφρασή της σε ηπατικές παθήσεις διαφορετικής αιτιολογίας.

6.2.2 Ήπαρ και αποθήκευση σιδήρου

Εκτός από την παραγωγή σημαντικών πρωτεϊνών για την ομοιοστάση του σιδήρου, το ήπαρ μπορεί να προσλάβει και να αποθηκεύσει περίσσεια σιδήρου. Ο πιο σημαντικός μηχανισμός πρόσληψης σιδήρου είναι το σύστημα τρανσφερίνης/υποδοχέα τρανσφερίνης. Αλλά ακόμη και σε περιπτώσεις σοβαρής υπερφόρτωσης σιδήρου, όταν δεν υπάρχει περαιτέρω ικανότητα

σύνδεσης της τρανσφερίνης, το ήπαρ έχει την ικανότητα να προσλαμβάνει τον σίδηρο που δεν είναι συνδεδεμένος με την τρανσφερίνη. Ο σίδηρος που εισέρχεται στα ηπατοκύτταρα αποθηκεύεται και κινητοποιείται για συστηματικές μεταβολικές απαιτήσεις. Η πλειοψηφία του σιδήρου αποθηκεύεται ως φερριτίνη, αλλά κατά τη διάρκεια σοβαρής υπερφόρτωσης σιδήρου, χρησιμοποιείται επίσης η αιμοσιδηρίνη [163]. Η φερριτίνη θεωρείται κλασικά ο κύριος δείκτης ομοιοστασίας του σιδήρου. Το ηπατοκύτταρο είναι η κύρια θέση για τη σύνθεση φερριτίνης, αλλά και για τη σύνθεση της τρανσφερίνης, η οποία αντιπροσωπεύει την κύρια πρωτεΐνη σύνδεσης σιδήρου. Στην περίπτωση της κίρρωσης, έχει επίσης καταγραφεί διαταραχή ισορροπίας μεταξύ της απώλειας σιδήρου/συσσώρευσης σιδήρου και της σύνθεσης φερριτίνης/τρανσφερίνης. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι κίρρωτικοί ασθενείς, σε σύγκριση με τους μη κίρρωτικούς ή τους υγιείς μάρτυρες, παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα τρανσφερίνης ορού και σιδήρου ορού, αλλά υψηλότερα επίπεδα φερριτίνης ορού. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί επίσης θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της αλανινικής τρανσφεράσης και της φερριτίνης, γεγονός που υποδηλώνει και πάλι τον σημαντικό ρόλο της φλεγμονής [164]. Οι Mao και συν., σε μια μελέτη ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β (με και χωρίς κίρρωση), διαπίστωσαν ότι σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β με κίρρωση, τα επίπεδα της τρανσφερίνης ορού ήταν χαμηλότερα, ενώ η φερριτίνη και ο σίδηρος ορού ήταν υψηλότεροι σε σύγκριση με τους δείκτες σιδήρου των μη κίρρωτικών ασθενών και των υγιών μαρτύρων [165].

6.2.3 Δείκτες της ομοιοστασίας σιδήρου και πρόγνωση της χρόνιας ηπατικής νόσου

Έχει επίσης τεκμηριωθεί μια συσχέτιση μεταξύ των δεικτών σιδήρου και της πρόγνωσης της ηπατικής νόσου. Σε μια πρόσφατη μελέτη, οι Bruns και συν. απέδειξαν τον σημαντικό ρόλο της τρανσφερίνης ορού ως προγνωστικού παράγοντα πρώιμης θνησιμότητας σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Ανέλυσαν όλες τις κοινές παραμέτρους σιδήρου 292 ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, 78 εκ των οποίων είχαν οξεία ηπατική ανεπάρκεια, και έδειξαν ότι, αν και τα αυξημένα επίπεδα φερριτίνης συσχετίστηκαν με πιο

σοβαρούς βαθμούς οξείας ηπατικής ανεπάρκειας, δεν υπήρχε σημαντική προγνωστική αξία όσον αφορά τη θνησιμότητα στις 30 ημέρες. Αντίθετα, η χαμηλή τρανσφερίνη ορού και ο υψηλός κορεσμός τρανσφερίνης (transferrin saturation [TSAT]) συσχετίστηκαν σημαντικά με κακή βραχυπρόθεσμη θνησιμότητα (στις 30 ημέρες). Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν την διαταραχή της ομοιοστασίας του σιδήρου σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο και προτείνουν πιθανές θεραπευτικές προσεγγίσεις σε ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια **[166]**. Τα μειωμένα επίπεδα εψιδίνης σε κίρρωτικούς ασθενείς έχουν διαπιστωθεί ότι προκαλούν συσσώρευση ηπατικού σιδήρου και μπορεί επίσης να συμβάλλουν στην εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης **[167]**. Η ηπατική συσσώρευση σιδήρου είναι γνωστό ότι σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση και ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος **[168]**. Μια πρόσφατη μελέτη κοόρτης σε 237 ασθενείς με αλκοολική κίρρωση έδειξε ότι τα χαμηλά επίπεδα εψιδίνης θα μπορούσαν να είναι ένας αρνητικός προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση και τον κίνδυνο ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Δεν είναι ακόμη γνωστό εάν αυτό είναι αποτέλεσμα της εξέλιξης της νόσου που σχετίζεται με την εψιδίνη ή εάν η εψιδίνη αντιπροσωπεύει μόνο έναν αρνητικό προγνωστικό δείκτη **[169]**. Οι Kato και συν., σε μια μελέτη 34 ασθενών με λοίμωξη από HCV, έδειξαν ότι η φλεβοτομία και μια δίαιτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε σίδηρο μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα των αντιδραστικών ριζών οξυγόνου και τη σοβαρότητα της ηπατίτιδας βελτιώνοντας τις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, καθώς και μειώνοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος **[170]**.

6.3 Αιτίες σιδηροπενικής αναιμίας στην χρόνια ηπατική νόσο

Η κύρια αιτία της σιδηροπενίας σε προχωρημένο ηπατική νόσο είναι η χρόνια γαστρεντερική αιμορραγία. Η οξεία αιμορραγία παρατηρείται συνήθως σε ρήξη κιστών ή σε αιμορραγικό πεπτικό έλκος **[171]**. Η χρόνια απώλεια αίματος οφείλεται κυρίως στην πυλαία υπερτασική γαστροπάθεια και στις αγγειεκτασίες του γαστρικού άντρου. Και οι δύο αποτελούν βλάβες του γαστρικού βλεννογόνου που προκαλούνται από εκτατικά αγγεία στο στομάχο.

6.3.1 Πυλαία υπερτασική γαστροπάθεια

Η πυλαία υπερτασική γαστροπάθεια είναι συνήθης, με συχνότητα εμφάνισης που κυμαίνεται από 20-80%, ανάλογα με τις υποκείμενες παθήσεις. Η προχωρημένη ηπατική νόσος και η προηγούμενη ενδοσκοπική θεραπεία κιστών, είτε σκληροθεραπεία είτε απολίνωση κιστών, προδιαθέτουν για πυλαία υπερτασική γαστροπάθεια [172-175]. Ιστολογικά, χαρακτηρίζεται από αγγειακή διαστολή στον βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο χιτώνα στο σώμα και τον πυθμένα του στομάχου, χωρίς σημαντική φλεγμονή. Η σοβαρότητα της πυλαίας υπερτασικής γαστροπάθειας φαίνεται να συσχετίζεται με τον βαθμό της πυλαίας υπέρτασης [176,177]. Άλλες επιρροές, όπως η ροή αίματος στον γαστρικό βλεννογόνο ή άλλοι τοπικοί παράγοντες, μπορούν να συμβάλουν στην παθογένεσή της [178].

6.3.2 Αγγειεκτασίες του γαστρικού άντρου

Οι αγγειεκτασίες του γαστρικού άντρου, επίσης γνωστές ως «στόμαχος εν είδη καρπουζιού», είναι μια λιγότερο συχνή διαταραχή προκαλεί έως και 4% των μη κιστικών γαστρεντερικών αιμορραγιών [179]. Χαρακτηρίζεται ενδοσκοπικά από ελικοειδή εκτατικά αγγεία στις διαμήκεις πτυχές του άντρου και η πυλαία υπέρταση φαίνεται να μην είναι απαραίτητη για την ανάπτυξή της. Η ηπατική ανεπάρκεια πιθανώς έχει σημαντικότερο ρόλο στην παθογένεση των αγγειεκτασιών του γαστρικού άντρου, καθώς αυτή η πάθηση εμφανίζεται συχνότερα σε σοβαρή ηπατική νόσο και υποχωρεί μετά από μεταμόσχευση ήπατος. Άλλες ασθένειες, εκτός από την ηπατική ανεπάρκεια, μπορούν επίσης να προκαλέσουν «στόμαχος εν είδη καρπουζιού», συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας νεφρικής νόσου, των διαταραχών του συνδετικού ιστού και της μεταμόσχευσης μυελού των οστών [175]. Η παθογένεση δεν είναι ακόμη σαφής, αλλά μια υπόθεση είναι ότι οι αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες που το ήπαρ δεν έχει μεταβολίσει, όπως η προσταγλανδίνη E2 μπορούν να παίζει κάποιο ρόλο. Άλλοι παράγοντες που έχουν επίσης συσχετιστεί με τις αγγειεκτασίες του γαστρικού άντρου είναι η μηχανική καταπόνηση και η υποκινητικότητα του στομάχου [180,181].

6.3.3 Πεπτικό έλκος

Η συχνότητα εμφάνισης πεπτικού έλκους αυξάνεται στην κίρρωση, αλλά ο υποκείμενος παθογενετικός μηχανισμός δεν είναι γνωστός [182]. Σε αντίθεση με τον γενικό πληθυσμό, στον οποίο τα πεπτικά έλκη αντιπροσωπεύουν την πιο συχνή αιτία αιμορραγίας, η συχνότητα εμφάνισης σε κίρρωτικούς ασθενείς δεν είναι υψηλή (κυμαινόμενη από 35-53%) [183]. Ο ρόλος του *Helicobacter pylori* στον κίρρωτικό πληθυσμό είναι ασαφής.

6.3.4 Διαταραχή πήκτικότητας

Ο κίνδυνος αιμορραγίας, και στη συνέχεια ο κίνδυνος ανάπτυξης ΣΙΔ.ΑΝ, αυξάνεται επίσης από διαταραχές πήξης, που συνήθως σχετίζονται με χρόνια ηπατική νόσο. Υπάρχει μειωμένη σύνθεση των παραγόντων II, VII, IX και X, των αναστολέων αυτών των παραγόντων, θρομβοπενία και μειωμένη λειτουργία των αιμοπεταλίων, αυξημένη ινωδόλυση και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Αν και συνήθως μπορεί να παρατηρηθεί μια «αναπροσαρμογή» στην αιμοστατική ισορροπία, σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστεί μια αιμορραγική τάση που διευκολύνει την ανάπτυξη της ΣΙΔ.ΑΝ, αυξάνοντας σημαντικά τόσο τη νοσηρότητα όσο και τη θνησιμότητα [184].

6.4 Διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας στην χρόνια ηπατική νόσο

Κατά την αξιολόγηση ενός ασθενούς με χρόνια ηπατική νόσο, όλοι θα πρέπει να έχουν κατά νου ότι οι εξετάσεις που χρησιμοποιούνται συνήθως στον γενικό πληθυσμό παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση σε αυτούς τους ασθενείς, επειδή επηρεάζονται άμεσα ή έμμεσα από τη βλάβη των ηπατικών κυττάρων. Οι εργαστηριακές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση της ΣΙΔ.ΑΝ μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες. Υπάρχουν μετρήσεις διαλογής (αιμοσφαιρίνη, TSAT, μέσος όγκος κυττάρων [MCV], μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης [MCH], πλάτος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων [RDW] και δικτυοερυθροκύτταρα) που ανιχνεύουν ερυθροποίηση με ανεπάρκεια σιδήρου και μετρήσεις που υποδεικνύουν την κατάσταση σιδήρου στους ιστούς, είτε με μέτρηση πρωτεϊνών αποθήκευσης είτε με άμεση εξέταση της αναρρόφησης

μυελού των οστών για παρουσία σιδηροπενίας **[185]**. Η μόνη οριστική μέθοδος εξακολουθεί να παραμένει η αναρρόφηση μυελού των οστών, βαμμένη με μπλε της Πρωσίας για σίδηρο. Ωστόσο, το γεγονός ότι η διαδικασία είναι επεμβατική, επώδυνη και ακριβή καθιστά τη βιοψία ένα εργαλείο που δεν χρησιμοποιείται συχνά, και υπάρχει ανάγκη για λιγότερο ή ακόμα και μη επεμβατικές εξετάσεις με καλή διαγνωστική ακρίβεια **[152]**.

6.4.1 Γενική αίματος

Η προσέγγιση ξεκινά με την γενική αίματος. Ο προσδιορισμός της αιμοσφαιρίνης είναι η πιο διαδεδομένη μέθοδος διαλογής για την ΣΙΔ.ΑΝ και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας τοποθετεί το κατώτερο φυσιολογικό όριο για τη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης στα 12 g/dL για τις μη έγκυες γυναίκες, κάτω από 11 g/dL σε έγκυες γυναίκες και 13 g/dL για τους άνδρες. Ωστόσο, η γενική αίματος έχει πολλούς περιορισμούς όταν χρησιμοποιείται μόνη της, λόγω της χαμηλής ειδικότητας και ευαισθησίας της **[186]**. Για το λόγο αυτό, στη διαγνωστική εξέταση της αναιμίας, οι παράμετροι των ερυθροκυττάρων όπως η MCV, η MCH και η RDW μετρούνται και αξιολογούνται σε συνδυασμό με την αιμοσφαιρίνη. Για παράδειγμα, η υποχρωμία και η μικροκυττάρωση σε συνδυασμό με χαμηλή φερριτίνη καθιστούν τη διάγνωση της ΣΙΔ.ΑΝ αρκετά εύκολη, αλλά σε ασθενείς με κίρρωση, η MCV αυξάνεται λόγω ελλειμμάτων βιταμινών και εναπόθεσης λιποπρωτεϊνών στη μεμβράνη των ερυθρών. Σε μια μελέτη 72 ασθενών με κίρρωση του ήπατος, οι Intragumtornchai και συν. διαπίστωσαν ότι το 48% των ασθενών με σιδηροπενία, που αποδείχθηκε με αναρρόφηση μυελού των οστών, είχαν MCV μεγαλύτερο από 100 fL **[152]**. Μια άλλη παράμετρος των ερυθροκυττάρων που χρησιμοποιείται συχνά μαζί με τα αποτελέσματα MCV είναι το RDW, το οποίο απεικονίζει τη διακύμανση του πλάτους των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Δυστυχώς, αυτό το εργαλείο δεν είναι επίσης χρήσιμο σε κίρρωτικούς ασθενείς, όπως έδειξε μια αναδρομική μελέτη 241 ασθενών με κίρρωση του ήπατος και αναιμία. Σε αυτή τη μελέτη, οι Milic και συν. δεν κατάφεραν να αποδείξουν καμία κλινική αξία του RDW στη διαφοροποίηση της αναιμίας ή οποιαδήποτε στατιστικά σημαντική αύξηση του RDW σε σχέση με τη σοβαρότητα της νόσου **[187]**. Ομοίως, η

θρομβοκυττάρωση που υπάρχει τόσο στην ΣΙΔ.ΑΝ όσο και στην αναιμία φλεγμονωδών καταστάσεων, λόγω της επίδρασης της ερυθροποιητίνης και της ιντερλευκίνης-6 στα μεγακαρυοκύτταρα, δεν παρατηρείται σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο και πυλαία υπέρταση λόγω παγίδευσης στον σπλήνα.

6.4.2 Δείκτες διαθεσιμότητας του σιδήρου

6.4.2.1 TSAT

Η TSAT είναι μια άλλη συμβατική εξέταση για τη διάγνωση της ID. Ένα επίπεδο TSAT χαμηλότερο από 16% υποδηλώνει ανεπαρκή παροχή σιδήρου για ερυθροποίηση. Μια συστηματική ανασκόπηση 127 κατευθυντήριων γραμμών για τη διάγνωση και τη θεραπεία της ΣΙΔ.ΑΝ έδειξε ότι ένα όριο <20% ήταν, στις περισσότερες περιπτώσεις, το επίπεδο για την έναρξη της θεραπείας **[163]**. Ωστόσο, η TSAT έχει επίσης κάποια αντιδραστικότητα οξείας φάσης, καθώς η τρανσφερίνη μπορεί να είναι αυξημένη σε φλεγμονές, γεγονός που θα μείωνε την TSAT. Από την άλλη πλευρά, η καταστολή της σύνθεσης τρανσφερίνης λόγω υποσιτισμού και χρόνιας νόσου θα αύξανε την TSAT. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι υπάρχει ένας βαθμός ημερήσιας διακύμανσης στην TSAT, η οποία δυσχεραίνει την ερμηνεία της εξέτασης κατά τη σύγκριση αποτελεσμάτων που ελήφθησαν σε διαφορετικές ώρες της ημέρας **[186,188,189]**. Σε μια μελέτη σε ασθενείς με κίρρωση, μια TSAT <12% είχε υψηλή διαγνωστική πιθανότητα σιδηροπενίας, αλλά η μέτρηση της TSAT μόνη της ή σε συνδυασμό με φερριτίνη δεν παρείχε καμία πρόσθετη διαγνωστική αξία σε σχέση με αυτή της φερριτίνης μόνης της **[152]**.

6.4.2.2 Φερριτίνη

Η ανωτερότητα της φερριτίνης έναντι άλλων μετρήσεων στη διάγνωση της σιδηροπενίας έχει αποδειχθεί από αρκετές μελέτες. Ωστόσο, το γεγονός ότι η φερριτίνη είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης, που επηρεάζεται όχι μόνο από την κατάσταση σιδήρου του σώματος, αλλά και από οξεία ή χρόνια φλεγμονή, κακοήθειες και ηπατική νόσο, καθιστά την ερμηνεία αυτής της εξέτασης δύσκολη. Στον γενικό πληθυσμό, ένα επίπεδο φερριτίνης ≤ 12 $\mu\text{g/L}$

χρησιμοποιήθηκε για να υποδηλώσει σιδηροπενία. Ωστόσο, σε πιο πρόσφατες μελέτες, όταν αυτά τα αποτελέσματα συνδυάστηκαν με τον σίδηρο του μυελού των οστών, αποδείχθηκε ότι τιμές φερριτίνης ≤ 12 $\mu\text{g/L}$ είχαν πολύ χαμηλή ευαισθησία (25%), ενώ μία τιμή αποκοπής 30 $\mu\text{g/L}$ είχε μεγαλύτερη ευαισθησία (92%) και καλύτερη προγνωστική αξία (83%) **[190,191]**. Η τιμή αποκοπής της φερριτίνης μπορεί είναι σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς με φλεγμονή ή χρόνια ηπατική νόσο, με τον καλύτερο προγνωστικό παράγοντα να είναι μία τιμή ≤ 100 $\mu\text{g/L}$ **[155,192]**. Ο πολύτιμος ρόλος της φερριτίνης αποδείχθηκε επίσης πριν από πολλά χρόνια από τους Lipschitz και συν. οι οποίοι ανέλυσαν τα επίπεδα φερριτίνης ορού (σε σύγκριση με τα αποθέματα σιδήρου στον μυελό των οστών) σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο και έδειξαν ότι η μέση τιμή φερριτίνης που αντιπροσωπεύει την απουσία σιδήρου στον μυελό των οστών ήταν 61 $\mu\text{g/L}$, ενώ η αυξημένη εναπόθεση σιδήρου υποδείχθηκε από το επίπεδο φερριτίνης πάνω από 1631 $\mu\text{g/L}$ **[193]**. Ομοίως, οι Nelson και συν. κατέδειξαν μια σημαντική σχέση μεταξύ φερριτίνης ορού και αποθεμάτων σιδήρου στον μυελό των οστών σε ασθενείς με ηπατική νόσο και άλλες χρόνιες παθήσεις **[194]**. Σε μια συστηματική ανάλυση, οι Guyatt και συν. διαπίστωσαν ότι η μέτρηση της φερριτίνης ορού ήταν ιδιαίτερα χρήσιμη, ακόμη και σε έναν πληθυσμό με χρόνια ηπατική νόσο ή συστηματική φλεγμονή, αλλά η εξέταση σε αυτούς τους ασθενείς χρειάζεται μια διαφορετική ερμηνεία. Στην επισκόπηση 55 μελετών, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι ένα επίπεδο φερριτίνης ≤ 15 $\mu\text{g/L}$ θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένας εξαιρετικά ειδικός δείκτης σιδηροπενίας, ενώ μια τιμή ≥ 100 $\mu\text{g/L}$ απέκλειε την σιδηροπενία. Οι ενδιάμεσες τιμές χρειαζόνταν περαιτέρω ερμηνεία. Απέδειξαν επίσης ότι το παραδοσιακό όριο των 12-20 $\mu\text{g/L}$ δεν είναι το βέλτιστο, καθώς η πιθανότητα σιδηροπενίας μειώνεται μετά το επίπεδο των 40 $\mu\text{g/L}$ για τον γενικό πληθυσμό και των 70 $\mu\text{g/L}$ για ασθενείς με κίρρωση ή φλεγμονώδη πάθηση **[195]**. Παρόμοια αποτελέσματα καταδείχθηκαν επίσης από μια μελέτη 72 ασθενών με χρόνια ηπατική νόσο και αναιμία, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αναρρόφηση μυελού των οστών για την επίδειξη της σιδηροπενίας. Η μελέτη απέδειξε ότι η φερριτίνη ορού παραμένει ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για τη διάγνωση της ΣΙΔ.ΑΝ, ακόμη και σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος. Η τιμή αποκοπής σε αυτή τη μελέτη, ωστόσο, ήταν χαμηλότερη από αυτό της μελέτης του Guyatt και οι συγγραφείς συνέστησαν συμπλήρωση σιδήρου σε ασθενείς με φερριτίνη ≤ 50 $\mu\text{g/L}$. Τιμές > 400 $\mu\text{g/L}$

υποδηλώνουν μειωμένη πιθανότητα για τη διάγνωση. Το εύρος τιμών 50-400 $\mu\text{g/L}$ είχε μικρή ή καθόλου διαγνωστική αξία **[152]**. Αν και στο παρελθόν έχει προταθεί ότι η φερριτίνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο ως πολύτιμο εργαλείο για τη διαφοροποίηση της αναιμίας, στην ίδια μελέτη οι Guyatt και συν. απέδειξαν ότι η φερριτίνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων δεν ήταν τόσο καλός δείκτης της σιδηροπενίας όσο η φερριτίνη σε ασθενείς με χρόνιες παθήσεις **[195-197]**.

6.4.2.3 Υποδοχέας της τρανσφερίνης ορού

Ένας άλλος δείκτης της διαθεσιμότητας του σιδήρου είναι ο διαλυτός υποδοχέας της τρανσφερίνης ορού, ο οποίος αυξάνεται στην ΣΙΔ.ΑΝ. Αυτό βασίζεται στο γεγονός ότι η συγκέντρωση του μεμβρανικού υποδοχέα της τρανσφερίνης των ερυθροβλαστών στον μυελό των οστών θα αυξηθεί σε μια κατάσταση σιδηροπενίας, και αυτό φαίνεται να συσχετίζεται με τον διαλυτό υποδοχέα της τρανσφερίνης ορού. Σε μια συστηματική ανασκόπηση το 2009, οι Koulaouzidis και συν. έδειξαν ότι ο διαλυτός υποδοχέας της τρανσφερίνης ορού βελτιώνει τη διάγνωση της ΣΙΔ.ΑΝ, ειδικά σε ασθενείς με χρόνιες παθήσεις και γαστρεντερικές κακοήθειες. Παρόλο που η ευαισθησία ήταν υψηλή, η ειδικότητα παρέμεινε χαμηλή, καθώς καταστάσεις με αυξημένη ερυθροβλαστική δραστηριότητα θα μπορούσαν να αυξήσουν τον διαλυτό υποδοχέα της τρανσφερίνης ορού. Η ειδικότητα βελτιώθηκε σημαντικά όταν χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης διαλυτός υποδοχέας της τρανσφερίνης ορού - φερριτίνης **[185]**. Οι Nagral και συν., σε μια μελέτη 51 ασθενών με χρόνια ηπατική νόσο, έδειξαν ότι ο διαλυτός υποδοχέας της τρανσφερίνης ορού είναι ένας αξιόπιστος δείκτης σιδηροπενίας, υπό την προϋπόθεση ότι έχουν αποκλειστεί η αιμόλυση και η πρόσφατη απώλεια αίματος (ευαισθησία 91.6%, ειδικότητα 84.6%) **[198]**. Παρόλο που αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει την ανωτερότητα του διαλυτού υποδοχέα της τρανσφερίνης ορού και του δείκτη διαλυτός υποδοχέας της τρανσφερίνης ορού - φερριτίνης σε χρόνιες παθήσεις, δεν χρησιμοποιείται ευρέως σε κλινικό περιβάλλον. Το κόστος σε σύγκριση με τις συμβατικές εξετάσεις σιδήρου είναι απαγορευτικό και υπάρχει επίσης

έλλειψη τυποποιημένων εξετάσεων για τον διαλυτό υποδοχέα της τρανσφερίνης ορού [199-202].

6.4.2.4 Εψιδίνη

Παρά το γεγονός ότι η εψιδίνη είναι ένα εξαιρετικό εργαλείο για τη διαφοροποίηση της ΣΙΔ.ΑΝ από άλλους τύπους αναιμίας, χρησιμοποιείται επί του παρόντος μόνο για ερευνητικούς σκοπούς και όχι στην καθημερινή κλινική πρακτική.

6.4.2.5 Θεραπευτική δοκιμή

Τελικά, όπως πρότειναν οι Goddard και συν. στις δημοσιευμένες οδηγίες τους το 2011, υπάρχει πάντα η επιλογή της θεραπευτικής δοκιμής στη διάγνωση της ΣΙΔ.ΑΝ. Πρότειναν μια δοκιμή 3 εβδομάδων με σίδηρο από το στόμα, η οποία μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση. Εναλλακτικά, μια δοκιμή παρεντερικού σιδήρου θα έδειχνε μια σημαντική αλλαγή στην MCH εντός 7 ημερών στην περίπτωση της ΣΙΔ.ΑΝ [199].

6.5 Διαχείριση της σιδηροπενικής αναιμίας

Η διαχείριση της ΣΙΔ.ΑΝ μπορεί να χωριστεί σε δύο μέρη: το πρώτο είναι η αναγνώριση της υποκείμενης παθολογίας και το δεύτερο είναι η θεραπεία της αιτίας της αναιμίας, εάν είναι δυνατόν.

6.5.1 Αιτιολογική διαχείριση

Σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ο στόχος θα πρέπει να είναι η πρόληψη και η θεραπεία των επιπλοκών της πυλαίας υπέρτασης, με επίκεντρο τα φάρμακα που μειώνουν την πυλαία υπέρταση και την ενδοσκοπική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της απολίνωσης ή της σκληροθεραπείας των κιρσών. Στην περίπτωση της πυλαίας υπερτασικής γαστροπάθειας, η χρήση μη εκλεκτικών β-αναστολέων, ιδιαίτερα της προπρανολόλης, έχει αποδειχθεί ότι

μειώνει τη συχνότητα της αιμορραγίας, είτε ως οξύ συμβάν είτε όχι **[175]**. Αντίθετα, στην περίπτωση των αγγειεκτασιών του γαστρικού άντρου έχει παρατηρηθεί ότι υπάρχει έλλειψη ανταπόκρισης σε θεραπείες που μειώνουν την πυλαία υπέρταση (β-αναστολείς, διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική παράκαμψη), γεγονός που υποδηλώνει ότι η πυλαία υπέρταση δεν παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των αγγειεκτασιών του γαστρικού άντρου. Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας είναι οι ενδοσκοπικές θερμοαφαιρετικές τεχνικές, με πήξη πλάσματος αργού στις θέσεις των εκτατικών βλαβών. Είναι συνηθισμένο να απαιτούνται αρκετές συνεδρίες για τον έλεγχο της αιμορραγίας και τη διόρθωση της αναιμίας **[203]**. Σε περιπτώσεις αναιμίας που προκαλείται από ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV, συνιστάται η μείωση της δόσης ή ακόμα και η διακοπή της θεραπείας. Η Ευρωπαϊκή Ένωση για τη Μελέτη του Ήπατος συνιστά μείωση της δόσης της ριμπαβιρίνης κατά 200 mg μέχρι να επιτευχθεί σταθερή αιμοσφαιρίνη και διακοπή του φαρμάκου εάν η αιμοσφαιρίνη πέσει κάτω από 8.5 g/dL. Σε αρκετές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η μείωση της δόσης της ριμπαβιρίνης δεν επηρεάζει σημαντικά την επιτυχία της θεραπείας **[204]**.

6.5.2 Συμπτωματική αντιμετώπιση

Το δεύτερο μέρος της διαχείρισης της νόσου είναι η αποκατάσταση των εξαντλημένων αποθεμάτων σιδήρου και επομένως η ομαλοποίηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων δείκτες αιμοσφαιρίων. Ο πιο βολικός και αποτελεσματικός τρόπος για να επιτευχθεί αυτό είναι η συνταγογράφηση σιδήρου από το στόμα (3-10 mg στοιχειακού σιδήρου μπορούν να απορροφηθούν ημερησίως), υπό την προϋπόθεση ότι ο ασθενής είναι σταθερός. Το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιείται συνεχώς για τρεις μήνες μετά τη διόρθωση της αναιμίας. Η απορρόφηση μπορεί να ενισχυθεί με ασκορβικό οξύ, αν και δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδρασή του στη θεραπεία της ΣΙΔ.ΑΝ. Δυστυχώς, τα από του στόματος παρασκευάσματα ακολουθούνται συχνά από γαστρεντερικές παρενέργειες, όπως επιγαστρική δυσφορία, μετεωρισμός και δυσκοιλιότητα. Αν και αυτές οι παρενέργειες δεν είναι σοβαρές, είναι συχνές και μπορούν να προκαλέσουν έλλειψη συμμόρφωσης. Ιδιαίτερη

προσοχή πρέπει να δίνεται όταν αυτά τα φάρμακα συνταγογραφούνται σε ασθενείς με κίρρωση, λόγω πιθανής μειωμένης απορρόφησης και του κινδύνου ηπατικής εγκεφαλοπάθειας λόγω δυσκοιλιότητας. Δεν υπάρχουν ευρέως χρησιμοποιούμενοι δείκτες στην καθημερινή πρακτική για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Στο μέλλον, τα επίπεδα εψιδίνης στον ορό μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αναγνώριση ασθενών με καλή ανταπόκριση στον σίδηρο από το στόμα (αυτοί με χαμηλά επίπεδα εψιδίνης) **[142,155,199]**. Για όσους έχουν δυσανεξία ή δεν ανταποκρίνονται στον σίδηρο από το στόμα, υπάρχει η επιλογή της παρεντερικής χορήγησης σιδήρου, η οποία είναι πιο αποτελεσματική και μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα αιμοσφαιρίνη πιο γρήγορα από τον σίδηρο από το στόμα. Τα νέα σκευάσματα όπως ο καβοξυμαλτοζικός σίδηρος (ferric carboxymaltose [FCM]) είναι ασφαλέστερα και η πιθανότητα αντιδράσεων υπερευαισθησίας έχει μειωθεί. Ένα πλεονέκτημα αυτής της οδού είναι ότι σε ορισμένους ασθενείς η συνολική δόση που απαιτείται μπορεί να χορηγηθεί σε μία μόνο έγχυση. Η δόση σιδήρου που απαιτείται υπολογίζεται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη εξίσωση: Συνολικό έλλειμμα σιδήρου [mg] = σωματικό βάρος [kg] x (στόχος αιμοσφαιρίνη – πραγματική αιμοσφαιρίνη) [g/dL] x 2.4 + αποθεματικό σίδηρο [mg] **[142,199]**. Τέλος, η μετάγγιση αίματος θα πρέπει να προορίζεται για ασθενείς που είναι ασταθείς ή παραμένουν συμπτωματικοί παρά τη θεραπεία με σίδηρο. Οι μεταγγίσεις δεν στοχεύουν σε ένα φυσιολογικό επίπεδο αιμοσφαιρίνης, αλλά σε ένα ασφαλές, καθώς η θεραπεία με σίδηρο θα μπορούσε να ακολουθήσει τη μετάγγιση **[205]**. Ωστόσο, υπάρχει ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για τον αντίκτυπο που μπορεί να έχει η υπερφόρτωση σιδήρου στο ήπαρ, όταν χορηγείται είτε ως ενδοφλέβιος σίδηρος είτε με μεταγγίσεις. Πρώιμες μελέτες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, πριν από την ευρεία χρήση της ερυθροποιητίνης, έδειξαν ότι υπάρχει εκτεταμένη εναπόθεση σιδήρου στο ήπαρ, ειδικά στα κύτταρα Kupffer, σε ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβιο σίδηρο, αν και δεν υπήρχαν στοιχεία ίνωσης ή κίρρωσης του ήπατος **[206-208]**. Σε περιπτώσεις ταυτόχρονης χρόνιας λοίμωξης από ηπατίτιδα Β και C, γνωστής για την αυξημένη εναπόθεση σιδήρου που μπορούν να προκαλέσουν στο ήπαρ, δεν είναι σαφές εάν η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου θα επιτάχυνε την ηπατική βλάβη. Οι Caramelo και συν., σε μια μελέτη δειγμάτων ήπατος θετικών για HCV από ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση,

διαπίστωσαν ότι 18 από τα 33 δείγματα ήπατος είχαν αιμοσιδήρωση, αλλά ο βαθμός της ηπατικής ίνωσης δεν συσχετίστηκε με τη συγκέντρωση ηπατικού σιδήρου [209]. Υπάρχει σίγουρα ανάγκη για περαιτέρω έρευνα στον τομέα των αναγκών σε σίδηρο σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο και την πιθανή βλάβη που μπορεί να προκαλέσει ο εξωγενής σίδηρος.

6.6 Σιδηροπενική αναιμία σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση του ήπατος

Η αναιμία είναι μια συχνή επιπλοκή της κίρρωσης που προκαλείται από διάφορους μηχανισμούς, όπως η απώλεια αίματος, ο υπερσπληνισμός και οι διατροφικές ανεπάρκειες, και μπορεί να επηρεάσει έως και τα δύο τρίτα των ασθενών με προχωρημένη ηπατική νόσο [210,211]. Η ΣΙΔ.ΑΝ έχει αναφερθεί σε σχεδόν τους μισούς ασθενείς με κίρρωση [210,212] χωρίς πρόσφατη οξεία γαστρεντερική αιμορραγία και είναι πιο συχνή σε άτομα με μη αντιρροπούμενη κίρρωση [210]. Η χρόνια απώλεια αίματος, που προκύπτει κυρίως από τους γαστροοισοφαγικούς κισσούς και την πυλαία υπερτασική γαστροπάθεια, είναι η κύρια αιτία ΣΙΔ.ΑΝ σε αυτούς τους ασθενείς [211]. Η αναιμία σε ασθενείς με κίρρωση έχει συνδεθεί με επιδείνωση της υπερδυναμικής κυκλοφορίας [213-217] και αυξημένο κίνδυνο ρήξης αντιρρόπησης [210,218,219], νεφρικής δυσλειτουργίας [220] και θνητότητας που σχετίζεται με την κίρρωση [210,218,221,222]. Επομένως, η αντιμετώπιση δυνητικά αναστρέψιμων αιτιών αναιμίας, όπως η έλλειψη σιδήρου, ειδικά σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, μπορεί να έχει μεγάλη κλινική σημασία. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την ανταπόκριση της ΣΙΔ.ΑΝ στη θεραπεία με σίδηρο σε ασθενείς με κίρρωση [223,224] και δεν υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση της ΣΙΔ.ΑΝ σε αυτό το πλαίσιο. Επιπλέον, δεν υπάρχουν δεδομένα για τις κυκλοφορικές και νεφρικές επιδράσεις, καθώς και για την προγνωστική σημασία της θεραπείας της ΣΙΔ.ΑΝ σε αυτούς τους ασθενείς. Η από του στόματος λήψη σιδήρου μπορεί να είναι μια πρακτική προσέγγιση πρώτης γραμμής για την ΣΙΔ.ΑΝ που σχετίζεται με την κίρρωση [225], αλλά η αποτελεσματικότητά της μπορεί να περιοριστεί από την καθυστερημένη ανταπόκριση και τις γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες,

συμπεριλαμβανομένης της δυσκοιλιότητας **[211]**, η οποία θα μπορούσε να προδιαθέσει σε ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Επιπλέον, οι ασθενείς με πυλαία υπέρταση μπορεί να εμφανίσουν μειωμένη από του στόματος απορρόφηση σιδήρου **[226]**. Αντίθετα, η ενδοφλέβια χορήγηση FCM είναι καλά ανεκτή και επιτρέπει την ταχεία χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων σιδήρου **[227]**. Η FCM έχει αποδείξει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά της σε σχέση με τον από του στόματος χορηγούμενο σίδηρο στην αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με άλλες χρόνιες παθήσεις όπως η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου **[228]**, η χρόνια νεφρική νόσος **[229]** και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια **[230]**. Ωστόσο, έχουν εκφραστεί ανησυχίες σχετικά με την πιθανή ηπατοτοξικότητα του ενδοφλέβιου σιδήρου σε ασθενείς με κίρρωση λόγω υπερφόρτωσης σιδήρου, ειδικά σε εκείνους με προχωρημένη ηπατική νόσο **[231,232]**, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει την κλινική έκβαση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη διερεύννησε την αποτελεσματικότητα του από του στόματος χορηγούμενου σιδήρου στην αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και ΣΙΔ.ΑΝ, καθώς επίσης αν η χορήγηση FCM μπορεί να βελτιώσει το ποσοστό ανταπόκρισης στην σιδηροθεραπεία στους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στην από του στόματος θεραπεία. Επιπλέον, αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις της κάθε σιδηροθεραπείας στην κυκλοφορική λειτουργία και τη νεφρική λειτουργία και αιμάτωση, καθώς και η επίδραση της διόρθωσης της ΣΙΔ.ΑΝ με μακροχρόνια χορήγηση FCM στην κλινική έκβαση των ασθενών.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

8.1 Ασθενείς

Αξιολογήθηκαν προοπτικά ασθενείς με κίρρωση του ήπατος που εξετάστηκαν διαδοχικά στο εξωτερικό Ηπατολογικό Ιατρείο της Α' Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων από τον Ιανουάριο 2019 έως τον Ιανουάριο 2023. Η διάγνωση της κίρρωσης βασίστηκε σε κλινικά, εργαστηριακά και ενδοσκοπικά ευρήματα, απεικονιστικές μελέτες ή σε βιοψία ήπατος. Επίπεδα φερριτίνης ορού <30 ng/L χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση της ΣΙΔ.ΑΝ στη μελέτη μας, καθώς αυτό το όριο έχει αποδειχθεί πολύ ακριβές στην ανίχνευση της ΣΙΔ.ΑΝ [225]. Η μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς με μέτρια αναιμία που ορίζεται από επίπεδα αιμοσφαιρίνης μεταξύ 8-10 g/dl [233], ηλικίας 18-75 ετών, οι οποίοι είχαν ιστορικό ασκίτη ανταποκρινόμενου στα διουρητικά ή/και κίρσορραγίας και σταθερή κρεατινίνη ορού <1.5 mg/dl. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: α) αναιμία λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος ή αυτοάνοσης αιμόλυσης, β) συνεχιζόμενη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου, γ) ιστορικό οξείας αιμορραγίας γαστρεντερικού ή βακτηριακής λοίμωξης τουλάχιστον 3 μήνες πριν από την ένταξη στη μελέτη, δ) μη ελεγχόμενη ηπατική εγκεφαλοπάθεια, ε) θρόμβωση πυλαίας φλέβας, στ) ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και γαστρεντερική ή άλλη κακοήθεια, ζ) πρόσφατη (εντός 6 μηνών) ή ενεργός χρήση αιθανόλης, η) βαθμολογία Child-Pugh >12 βαθμοί, θ) τοποθέτηση διασφαγιδιακής ενδοηπατικής πυλαιοσυστηματικής ενδοπρόσθεσης (transjugular intrahepatic portosystemic shunt [TIPS]) και κ) ιστορικό χρόνιας νεφρικής, καρδιαγγειακής ή πνευμονικής νόσου. Οι β-αποκλειστές και τα διουρητικά δεν αποκλείστηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης.

8.2 Σχεδιασμός μελέτης

Όλοι οι ασθενείς με ΣΙΔ.ΑΝ που πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού εξετάστηκαν εντός 3 συνεχόμενων ημερών, ξεκινώντας από τις 8:00 π.μ. Την πρώτη ημέρα, μετά από ολονύκτια νηστεία, ελήφθησαν δείγματα αίματος σε ύπτια θέση για την αξιολόγηση της

δραστικότητας ρενίνης πλάσματος (ΔΡΠ) και των επιπέδων αλδοστερόνης στο πλάσμα (τα δείγματα φυλάσσονταν στους -80°C μέχρι την ανάλυση), της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη, των επιπέδων φερριτίνης, σιδήρου και τρανσφερίνης ορού, της ολικής σιδηροδεσμευτικής ικανότητας (total iron binding capacity [TIBC]), του κορεσμού τρανσφερίνης (σίδηρος ορού/TIBC $\times 100$), των επιπέδων B12 και του φυλλικού οξέος στον ορό, της ηπατικής και νεφρικής βιοχημείας, των ηλεκτρολυτών ορού και δεικτών πηκτικότητας. Υπολογίστηκε το MELD score και η Child-Pugh βαθμολογία και τάξη. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία και αξιολόγηση της συστηματικής αιμοδυναμικής. Τις επόμενες δύο ημέρες, αξιολογήθηκε η νεφρική ροή αίματος (NPA) και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (PΣΔ) και ακολούθως κάθε ασθενής έλαβε από του στόματος πολυμαλτοζικό σίδηρο, 200 mg μία φορά ημερησίως. Οι ασθενείς που δεν κατάφεραν να επιτύχουν αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης ≥ 2 g/dl έλαβαν ενδοφλεβίως καρβοξυμαλτοζικό σίδηρο FCM σε δόσεις προσαρμοσμένες στα αρχικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης και το σωματικό βάρος (1.000 mg ακολουθούμενη από μια δεύτερη δόση είτε 500 είτε 1.000 mg την 7η ημέρα) **[231]**. Οι εξετάσεις επαναλήφθηκαν 3 μήνες μετά από την κάθε σιδηροθεραπεία. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πρόσθετες αξιολογήσεις μετά από 1 και 4 εβδομάδες και καταγράφηκαν οι παρενέργειες της θεραπείας με σίδηρο. Εάν οι ασθενείς είχαν δυσανεξία στον από του στόματος χορηγούμενο σίδηρο, λάμβαναν FCM και μετά από 3 μήνες, αξιολογούνταν μόνο τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και φερριτίνης ορού. Ωστόσο, αυτοί οι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση της κλινικής έκβασης. Λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς της χρόνιας από του στόματος θεραπείας με σίδηρο και υποθέτοντας ότι η FCM είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματική με τον από του στόματος χορηγούμενο σίδηρο για ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και ΣΙΔ.ΑΝ, όλοι οι ασθενείς με ΣΙΔ.ΑΝ συνέχισαν τη λήψη FCM κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης εάν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης ήταν <10 g/dl και η φερριτίνη ορού ήταν <30 ng/ml. Η υπερφόρτωση σιδήρου κατά την περίοδο παρακολούθησης χαρακτηρίστηκε από επίπεδα φερριτίνης ορού >300 $\mu\text{g/l}$ και κορεσμό τρανσφερίνης $>40\%$ **[234]**. Οι ασθενείς με κίρρωση χωρίς ΣΙΔ.ΑΝ υποβλήθηκαν σε μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων όταν η αιμοσφαιρίνη ήταν σε επίπεδα $<7-8$ g/dl (σοβαρή αναιμία) ή σε υψηλότερα επίπεδα εάν δικαιολογούνταν λόγω

συμπτωμάτων [235]. Αυτοί οι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη κλινικής έκβασης. Η περίοδος παρατήρησης ξεκίνησε από την αρχική έγχυση FCM για τους ασθενείς με ΣΙΔ.ΑΝ ή από την είσοδο στη μελέτη για εκείνους χωρίς ΣΙΔ.ΑΝ. Όλοι οι ασθενείς παρακολουθούνταν κάθε 3-6 μήνες μέχρι τον θάνατο, τη μεταμόσχευση ήπατος, την τοποθέτηση TIPS, την τελευταία επίσκεψη ή τον Ιανουάριο του 2025. Συγκεκριμένα, για ασθενείς χωρίς ΣΙΔ.ΑΝ, η περίοδος παρατήρησης έληγε εάν ανιχνευόταν ΣΙΔ.ΑΝ κατά την παρακολούθηση. Συμβάντα σχετιζόμενα με την κίρρωση, όπως νέα ή επανεμφανιζόμενη ρήξη αντιρρόπησης (ασκίτης, κίρσορραγία, ηπατική εγκεφαλοπάθεια), ηπατονεφρικό σύνδρομο, βακτηριακές λοιμώξεις και θάνατοι σχετιζόμενοι με την κίρρωση λόγω κίρσορραγίας, ηπατονεφρικού συνδρόμου, βακτηριακών λοιμώξεων, ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και ηπατικής ανεπάρκειας, καταγράφηκαν για 5 έτη. Όλα τα συμβάντα ορίστηκαν όπως σε προηγούμενη μελέτη [236].

8.3 Εκτίμηση συστηματικών αιμοδυναμικών παραμέτρων

Χρησιμοποιήθηκε δισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία (Philips EPIQ 7C, Philips Healthcare, Andover, MA, ΗΠΑ) για την αξιολόγηση της καρδιακής παροχής (ΚΠ). Η μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) και ο καρδιακός ρυθμός μετρήθηκαν με αυτοματοποιημένη παλμομετρική συσκευή. Ο λόγος ΜΑΠ προς ΚΠ χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης συστηματικής αγγειακής αντίστασης (ΣΑΑ).

8.4 Ραδιοισοτοπική εκτίμηση νεφρικής λειτουργίας και αιμοδυναμικής

Η νεφρική λειτουργία και αιμοδυναμική εκτιμήθηκαν με ραδιοισοτοπικές μεθόδους. Συγκεκριμένα, μία δραστηριότητα περίπου 111 MBq (3 mCi) 99mTechnetium-mercapto-acetyl-triglycine (99mTc-MAG3; NephroMAG 0,2 mg, ROTOP Pharmaka GmbH, Dresden, Germany) και 148 MBq (5 mCi) 99mTc-diethylene-triamine-pentaacetic acid (99mTc-DTPA; PENTACIS, CIS biointernational, Saclay, France) χορηγήθηκαν εφάπαξ ενδοφλέβια για τον υπολογισμό της ενεργού νεφρικής ροής πλάσματος και του ΡΣΔ, αντίστοιχα. Μεταξύ των δύο ραδιοϊσοτόπων μεθόδων μεσολάβησαν 24 ώρες ώστε να αποφευχθεί αλληλεπίδρασή τους. Η ενεργός νεφρική ροή πλάσματος και ο ΡΣΔ

υπολογίστηκαν από το ρυθμό απομάκρυνσης του κάθε ραδιοϊσοτόπου από το πλάσμα λαμβάνοντας δείγματα αίματος στα 10 και 95 λεπτά όσον αφορά το ^{99m}Tc -mercapto-acetyl-triglycine και στα 120 και 240 λεπτά όσον αφορά το ^{99m}Tc -diethylene-triamine-pentaacetic acid. Η ραδιενεργός δραστηριότητα στα δείγματα αίματος μετρήθηκε με gamma counter (Atomlab 950 Medical Spectrometer, Biodex Medical Systems, USA). Η νεφρική ροή πλάσματος υπολογίστηκε από την ενεργό νεφρική ροή πλάσματος με ειδικό συντελεστή για το ραδιοφάρμακο. Η NPA υπολογίστηκε ως νεφρική ροή πλάσματος /1-αιματοκρίτης.

8.5 Αντιδραστήρια

Αγγειοδραστικοί παράγοντες: με ραδιοανοσολογικές μεθόδους μετρήθηκαν η ΔΡΠ (RIAZEN Renin plasma activity, ZenTech, Belgium) και η αλδοστερόνη πλάσματος (RIA Aldosterone, IMMUNOTECH, Czech Republic). Η ραδιενεργός δραστηριότητα των δειγμάτων εκτιμήθηκε με μετρητή γ-ακτινοβολίας (Wizard 2, Perkin Elmer, USA).

8.6 Καταληκτικά σημεία της μελέτης

Τα κύρια τελικά σημεία της μελέτης περιλάμβαναν: α) αύξηση της αιμοσφαιρίνης ≥ 2 g/dl 3 μήνες μετά την έναρξη χορήγησης σιδήρου από το στόμα ή FCM. Ανάλογο καταληκτικό σημείο χρησιμοποιήθηκε για ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και ΣΙΔ.ΑΝ που έλαβαν FCM [237], β) οι επιδράσεις του από το στόματος χορηγούμενου σιδήρου και της FCM στη συστηματική αιμοδυναμική, και τη νεφρική λειτουργία και αιμοδυναμική στους 3 μήνες, και γ) την μακροπρόθεσμη κλινική έκβαση των ασθενών που έλαβαν FCM έναντι εκείνων χωρίς ΣΙΔ.ΑΝ.

8.7 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 συν/πλην τυπικό σφάλμα ($\text{mean} \pm \text{standard error [SEM]}$) και για τη σύγκρισή τους εφαρμόστηκε το κριτήριο Student's t-test. Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman rank (r) χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ των ποσοσטיαίων μεταβολών στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και άλλων μεταβλητών. Η μέθοδος Kaplan–Meier χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμήσει την πιθανότητα εμφάνισης νέας/επανεμφάνισης προϋπάρχουσας ρήξης αντιρρόπησης και του θανάτου στους ασθενείς με και χωρίς ΣΙΔ.ΑΝ 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 9: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

9.1 Κλινικά κι εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την είσοδο στη μελέτη

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 148 ασθενείς με ρήξη αντιρρόπησης και μέτρια αναιμία. ΣΙΔ.ΑΝ διαγνώστηκε σε 58 ασθενείς (39.1%). Πυλαία υπερτασική γαστροπάθεια είχε διαγνωστεί σε όλους τους ασθενείς. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με και χωρίς ΣΙΔ.ΑΝ παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

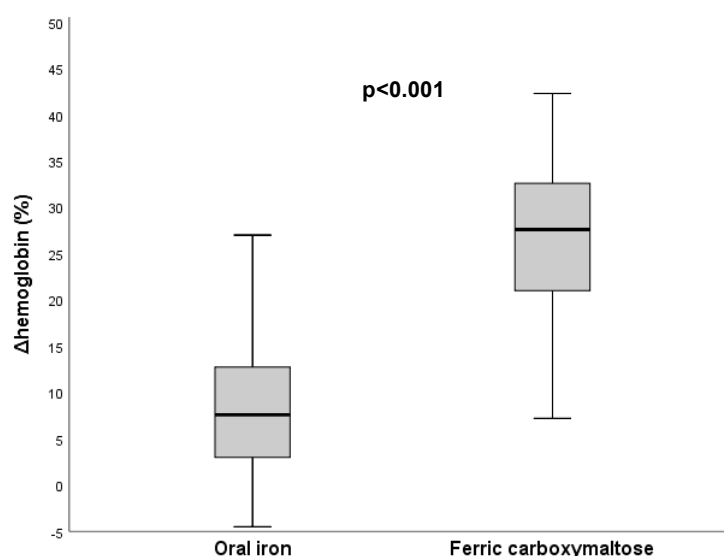
Πίνακας 14. Χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την είσοδο στη μελέτη.			
	IDA (n=58)	No ID (n=90)	p
Age (years)	58.1±1.8	57.9±1.9	NS
Gender (male, %)	41 (70.6%)	66 (73.3%)	NS
Etiology of cirrhosis (alcohol/viral/other)	38/12/8	60/19/11	NS
Child-Pugh A/B/C (n,%)	18/30/10	30/46/14	NS
MELD	13.4±1.3	13.3±1.4	NS
Presence of gastroesophageal varices (n,%)	54 (93%)	82 (91.1%)	NS
History of ascites (n,%)	52 (89.6%)	78 (86.6%)	NS
History of variceal bleeding (n,%)	14 (24.1%)	22 (24.4%)	NS
Hepatic encephalopathy (n,%)	7 (12%)	12 (13.3%)	NS
Use of b-blockers (n,%)	45 (77.5%)	71 (78.8%)	NS
Hemoglobin (g/dl)	8.86±0.07	8.92±0.08	NS
Serum ferritin (μg/l)	14.9±1	219±9.4	<0.001
Transferrin saturation (%)	13.3±3	39.4±5	<0.001
Total iron-binding capacity (mcg/dl)	402±17	236±12	<0.001
Serum iron (mg/dl)	50.4±6.1	95.2±7.3	<0.001
Data are reported as mean±standard error or absolute (percentage)			
NS, not significant; MELD, model for end-stage liver disease			

Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης κατά την είσοδο στη μελέτη ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες ασθενών, αλλά παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα φερριτίνης ορού, στον κορεσμό τρανσφερίνης και την TIBC. Επτά (12%) ασθενείς διέκοψαν τον από του στόματος σίδηρο λόγω παρενεργειών (δυσκοιλιότητα, $n=5$; μετεωρισμός, $n=3$). Ήπια έως μέτρια παροδική υποφωσφαταιμία ($1-2.5 \text{ mg/dl}$) εμφανίστηκε σε 9 από τους 52 (17.3%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με FCM κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης.

9.2 Επίδραση της από του στόματος σιδηροθεραπείας και της FCM στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και τις αποθήκες σιδήρου

Η από του στόματος θεραπεία με πολυμαλτοζικό σίδηρο είχε ως αποτέλεσμα μέτριες αλλά στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (9.6 ± 0.14 έναντι $8.86 \pm 0.08 \text{ g/dl}$, $p=0.01$). Αυξήσεις αιμοσφαιρίνης $\geq 2 \text{ g/dl}$ επιτεύχθηκαν σε 6 από τους 51 (11.7%) ασθενείς που ανέχτηκαν την από του στόματος σιδηροθεραπεία. Μικρότερες αυξήσεις αιμοσφαιρίνης μεταξύ $1-1.9 \text{ g/dl}$ παρατηρήθηκαν σε 9 (17.6%) ασθενείς. Σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης (11.81 ± 0.18 έναντι $9.36 \pm 0.11 \text{ g/dl}$, $p<0.001$) παρατηρήθηκε στους 45 ασθενείς που τελικώς έλαβαν FCM. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν αυξήσεις αιμοσφαιρίνης $\geq 2 \text{ g/dl}$ ήταν σημαντικά μεγαλύτερο μετά τη θεραπεία με FCM σε σύγκριση με την από του στόματος σιδηροθεραπεία (34 από τους 45 [75.5%]), $p<0.001$). Ομοίως, μεταβολές στην αιμοσφαιρίνη μεταξύ $1-1.9 \text{ g/dl}$ παρατηρήθηκαν σε 39 (86.6%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με FCM, ποσοστό σημαντικά υψηλότερο από αυτό που επιτεύχθηκε με την από του στόματος σιδηροθεραπεία ($p<0.001$). Οι απόλυτες (2.45 ± 0.12 έναντι $0.56 \pm 0.08 \text{ g/dl}$, $p<0.001$) και οι εκατοστιαίες αυξήσεις (**Σχήμα 1**) των τιμών αιμοσφαιρίνης ήταν σημαντικά υψηλότερες μετά την θεραπεία με FCM από ότι μετά την σιδηροθεραπεία από του στόματος. Ενώ η από του στόματος σιδηροθεραπεία οδήγησε σε σημαντική αύξηση της φερριτίνης ορού (17.1 ± 1.2 έναντι $14.5 \pm 1 \text{ μg/l}$, $p=0.04$) και σημαντική μείωση στον κορεσμό της τρανσφερίνης ($16.4 \pm 5.9\%$ έναντι $13.4 \pm 6.1\%$, $p=0.03$), το μέγεθος αυτών των αλλαγών ήταν σημαντικά λιγότερο έντονο σε σχέση με αυτό που παρατηρήθηκε μετά τη θεραπεία με FCM: 67.4 ± 7.6 έναντι $15.1 \pm 1.1 \text{ μg/l}$ και $28 \pm 6.1\%$ έναντι

16.6±6.4%, αντίστοιχα ($p<0.001$). Μετά τη σιδηροθεραπεία από του στόματος, το 5.8% (3 από τους 51) των ασθενών πέτυχε επίπεδα αιμοσφαιρίνης ≥ 12 g/dl. Αυτό το ποσοστό αυξήθηκε σε 57.7% (26 από τους 45) μετά τη θεραπεία με FCM. Μεταξύ των ασθενών που διέκοψαν την από του στόματος σιδηροθεραπεία και έλαβαν FCM, 5 παρουσίασαν αύξηση αιμοσφαιρίνης ≥ 2 g/dl και όλοι ≥ 1 g/dl, ενώ η φερριτίνη ορού αυξήθηκε σημαντικά (59.5 ± 8.5 έναντι 18.3 ± 3.2 $\mu\text{g/l}$; $p<0.001$).



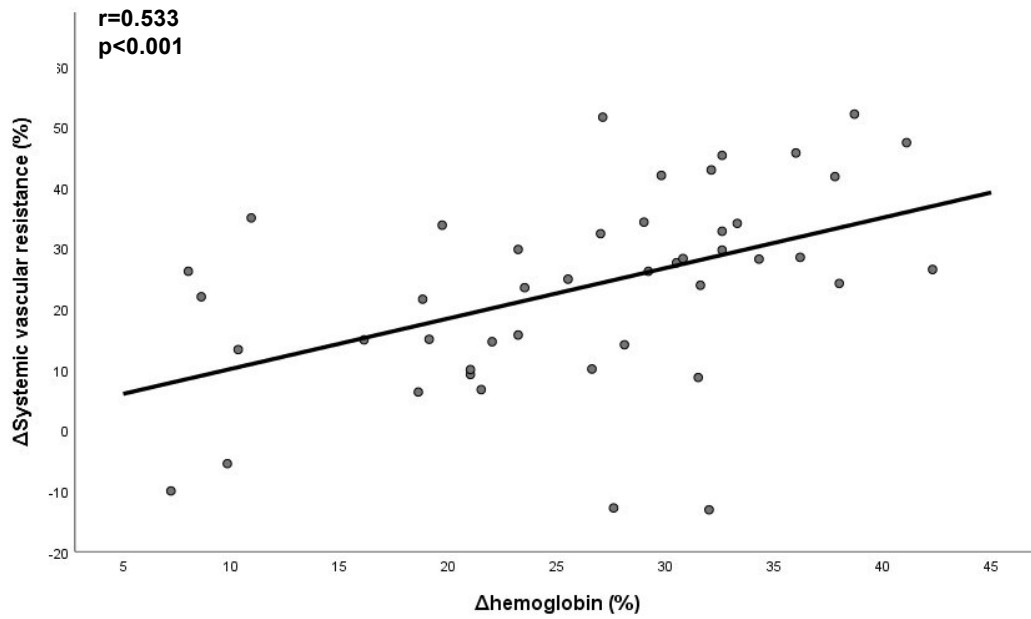
Σχήμα 1. Εκατοστιαίες μεταβολές της αιμοσφαιρίνης 3 μήνες μετά τη χορήγηση από του στόματος πολυμαλτοζικού σιδήρου ($n=51$) και 3 μήνες μετά την χορήγηση καρβοξυμαλτοζικού σιδήρου ($n=45$).

9.3 Επίδραση της από του στόματος σιδηροθεραπείας και της FCM στη συστηματική αιμοδυναμική, τους νευροορμονικούς παράγοντες και τη νεφρική λειτουργία και αιμοδυναμική

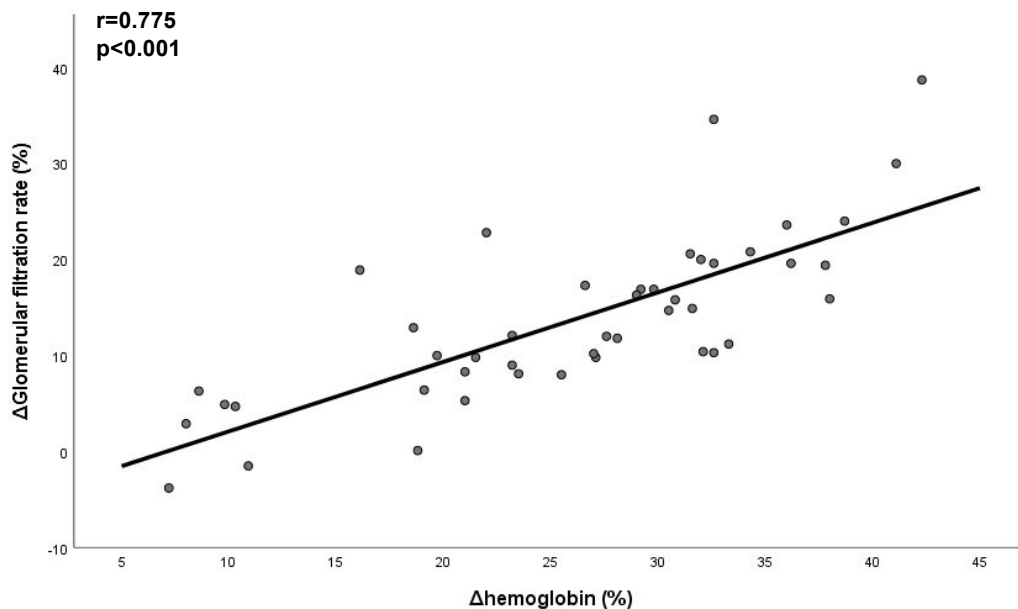
Η σιδηροθεραπεία από του στόματος είχε ως αποτέλεσμα μέτρια αλλά σημαντική αύξηση της ΜΑΠ ($p=0.04$) και μείωση της ΔΡΠ ($p=0.04$), ενώ δεν υπήρχαν αλλαγές στην ΚΠ και την ΣΑΑ. Αντίθετα, μετά τη θεραπεία με FCM παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις στη ΜΑΠ και την ΣΑΑ ($p<0.001$) συνοδευόμενες από σημαντικές μειώσεις της ΚΠ, της ΔΡΠ και της αλδοστερόνης πλάσματος ($p<0.001$) (**Πίνακας 2**).

Πίνακας 15. Επίδραση της από του στόματος σιδηροθεραπείας (πολυμαλτοζικός σίδηρος) και της ενδοφλέβιας χορήγησης καρβοξυμαλτοζικού σιδήρου σε παράγοντες της συστηματικής αιμοδυναμικής, τους νευροορμονικούς παράγοντες, και τη νεφρική λειτουργία και αιμοδυναμική.						
	Iron polymaltose (n=51)			Ferric carboxymaltose (n=45)		
	Baseline	3 months	p	Baseline	3 months	p
Systemic hemodynamics						
Mean arterial pressure (mmHg)	86.5±0.6	87.5±0.7	0.04	87±0.7	92.5±0.8	<0.001
Cardiac output (l/min)	6.74±0.21	6.65±0.21	0.1	6.8±0.23	5.88±0.16	<0.001
Systemic vascular resistance (dynes/sec/cm ⁻⁵)	1350±44	1359±42	0.1	1342±46	1630±50	<0.001
Neurohumoral factors						
Plasma renin activity (ng/ml/h)	12.4±0.8	11±1	0.04	12±1	6.1±0.6	<0.001
Aldosterone (ng/ml)	672±53	639±58	0.4	686±62	426±41	<0.001
Renal function and hemodynamics						
Glomerular filtration rate (mL/min)	67.2±1.3	68.8±1.4	0.09	66.6±1.3	75.6±1.5	<0.001
Renal blood flow (mL/min)	601±11	610±12	0.09	590±11	660±10	<0.001
Data are reported as mean±standard error						

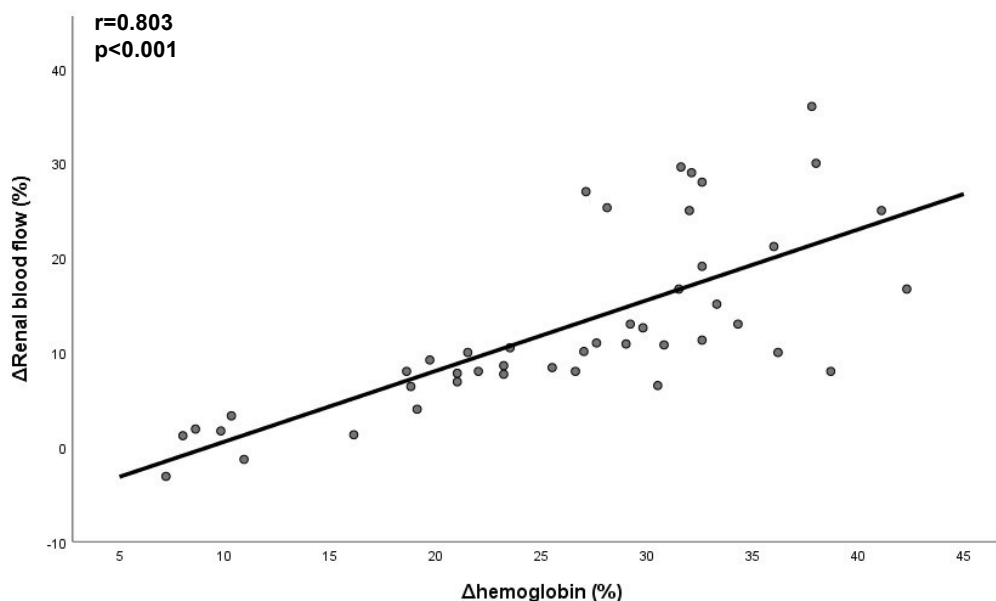
Η από του στόματος σιδηροθεραπεία δεν παρουσίασε αξιοσημείωτη επίδραση στον ΡΣΔ και τη ΝΡΑ, ενώ σημαντικές αυξήσεις του ΡΣΔ και της ΝΡΑ ($p<0.001$) καταδείχθηκαν 3 μήνες μετά τη θεραπεία με FCM. Οι ποσοστιαίες μεταβολές της αιμοσφαιρίνης μετά τη θεραπεία με FCM συσχετίστηκαν σημαντικά με τις μεταβολές στην ΣΑΑ ($r=0.533$, $p<0.001$) (**Σχήμα 2**), τον ΡΣΔ ($r=0.775$, $p<0.001$) (**Σχήμα 3**) και τη ΝΡΑ ($r=0.803$, $p<0.001$) (**Σχήμα 4**).



Σχήμα 2. Συσχέτιση των εκατοστιαίων μεταβολών της αιμοσφαιρίνης και της συστηματικής αγγειακής αντίστασης μετά την χορήγηση καρβοξυμαλτοζικού σιδήρου (n=45).



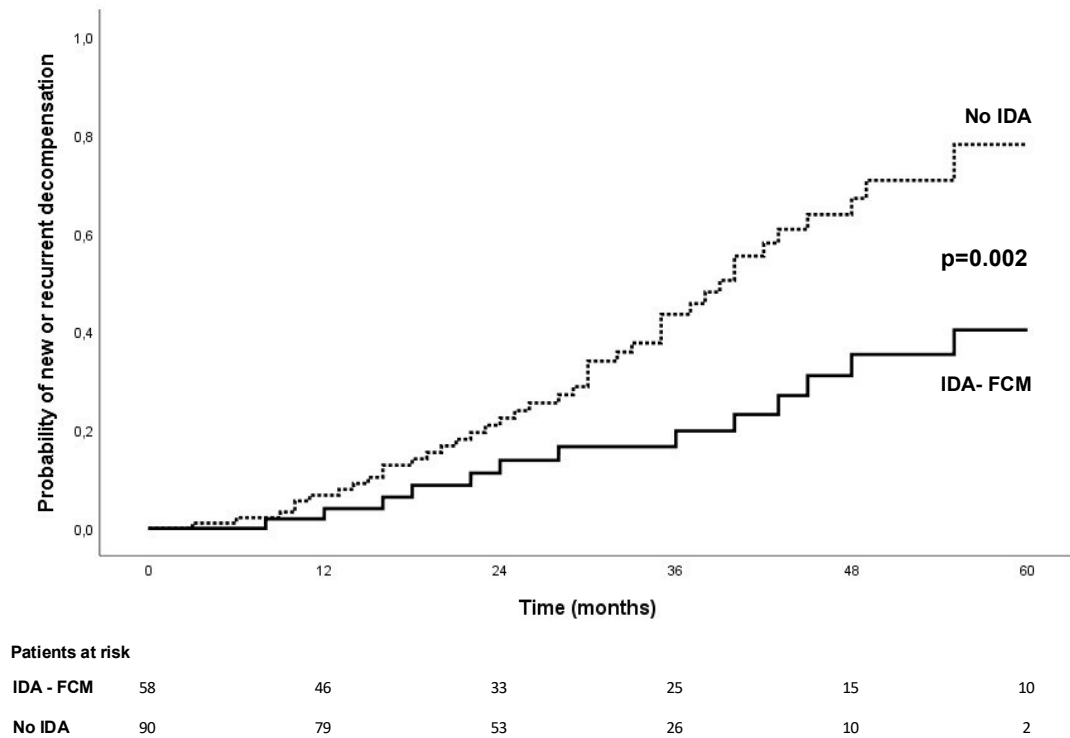
Σχήμα 3. Συσχέτιση των εκατοστιαίων μεταβολών της αιμοσφαιρίνης και της σπειραματικής διήθησης μετά την χορήγηση καρβοξυμαλτοζικού σιδήρου (n=45).



Σχήμα 4. Συσχέτιση των εκατοστιαίων μεταβολών της αιμοσφαιρίνης και της νεφρικής αιμάτωσης μετά την χορήγηση καρβοξυμαλτοζικού σιδήρου (n=45).

9.4 Κλινική έκβαση

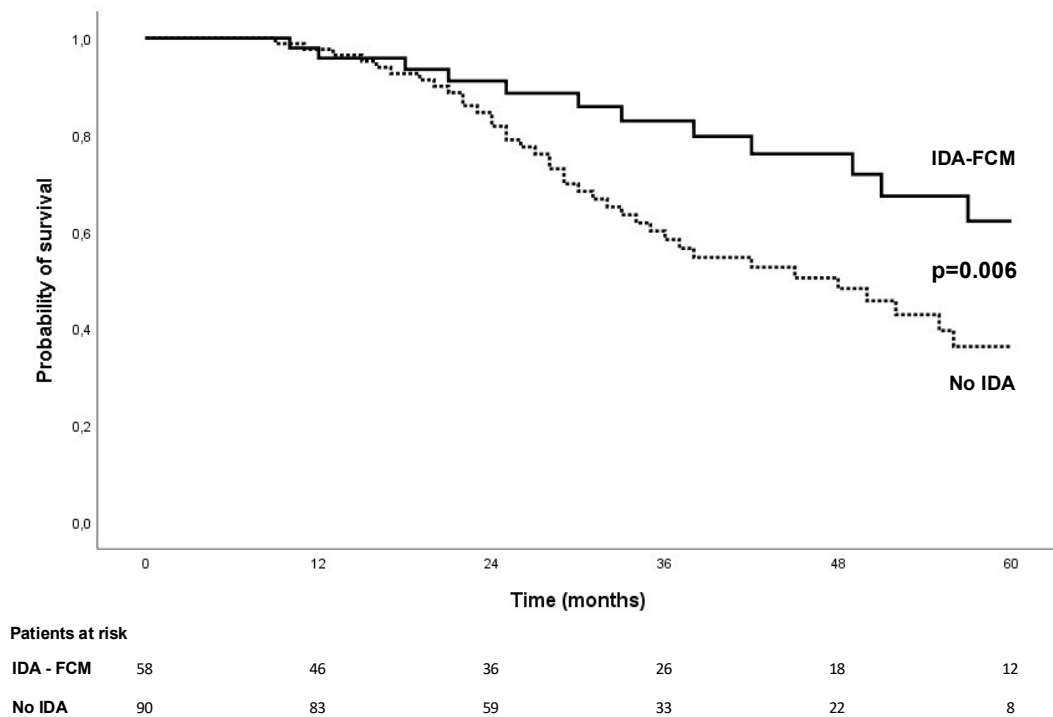
Σε μια περίοδο παρακολούθησης 5 ετών, 58 ασθενείς έλαβαν συνολικά 234 διπλές εγχύσεις FCM. Κανένας από αυτούς δεν παρουσίασε σημαντική υποφωσφαταιμία ή υπερφόρτωση σιδήρου. Επτά ασθενείς χωρίς ΣΙΔ.ΑΝ (7.7%) εμφάνισαν ΣΙΔ.ΑΝ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Τρεις ασθενείς με ΣΙΔ.ΑΝ (5.1%) έλαβαν μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά τη διάρκεια επεισοδίων οξείας κίρσορραγίας. Ένα σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με FCM ανέπτυξε νέο/επανεμφανιζόμενο ασκίτη σε σύγκριση με εκείνους χωρίς ΣΙΔ.ΑΝ (6 από 58 [10.3%] έναντι 23 από 90 [25.5%], $p=0.04$), ενώ τα ποσοστά νέας/επανεμφάνισης προυπάρχουσας κίρσορραγίας και ηπατικής εγκεφαλοπάθειας ήταν συγκρίσιμα (6 από 58 [10.3%] έναντι 13 από 90 [14.4%] και 7 από 58 [12%] έναντι 15 από 90 [16.6%], αντίστοιχα). Η 5ετής πιθανότητα εμφάνισης νέας/επανεμφάνισης προυπάρχουσας ρήξης αντιρρόπησης ήταν σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με FCM σε σχέση με εκείνους χωρίς ΣΙΔ.ΑΝ (40.3% έναντι 78.1%, $p=0.002$) (**Σχήμα 5**).



Σχήμα 5. Πιθανότητα εμφάνισης νέας/επανεμφάνισης προϋπάρχουσας ρήξης αντιρρόπησης στους ασθενείς που συνέχισαν τις εγχύσεις καρβοξυμαλτοζικού σιδήρου στη διάρκεια της παρακολούθησης λόγω υποτροπών της σιδηροπενικής αναιμίας και στους ασθενείς χωρίς σιδηροπενική αναιμία.

Η εμφάνιση του ηπατονεφρικού συνδρόμου ήταν επίσης σημαντικά λιγότερο συχνή σε ασθενείς με ΣΙΔ.ΑΝ που συνέχισαν τη λήψη FCM στη διάρκεια παρακολούθησης σε σύγκριση με εκείνους χωρίς ΣΙΔ.ΑΝ (2 από 58 [3.4%] έναντι 13 από 90 [14.4%], $p=0.03$), ενώ δεν παρατηρήθηκε διάκριση στα ποσοστά βακτηριακής λοίμωξης μεταξύ των δύο ομάδων (11 από 58 [18.9%] έναντι 18 από 90 [20%]). Η κίρρωση του ήπατος σχετίστηκε με 12 θανάτους (κίρσορραγία, $n=3$; ηπατονεφρικό σύνδρομο, $n=2$; ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, $n=3$; βακτηριακή λοίμωξη, $n=2$; και ηπατική ανεπάρκεια, $n=2$) σε ασθενείς που συνέχισαν την FCM κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και 38 θανάτους (κίρσορραγία, $n=8$; ηπατονεφρικό σύνδρομο, $n=13$; ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, $n=8$; βακτηριακή λοίμωξη, $n=5$; και ηπατική ανεπάρκεια, $n=4$) σε εκείνους χωρίς ΣΙΔ.ΑΝ (20.6% έναντι 42.2%, $p=0.006$). Οι ασθενείς που έλαβαν

FCM παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη 5ετή επιβίωση σε σύγκριση με εκείνους χωρίς ΣΙΔ.ΑΝ (63.7% έναντι 37.8%, $p=0.01$) (**Σχήμα 6**).



Σχήμα 6. Πιθανότητα επιβίωσης στους ασθενείς που συνέχισαν τις εγχύσεις καρβοξυμαλτοζικού σιδήρου στη διάρκεια της παρακολούθησης λόγω υποτροπών της σιδηροπενικής αναιμίας και στους ασθενείς χωρίς σιδηροπενική αναιμία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη έδειξε υψηλή συχνότητα εμφάνισης ΣΙΔ.ΑΝ σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, που πλησίασε το 40%. Ωστόσο, η διαχείριση της ΣΙΔ.ΑΝ σε ασθενείς με κίρρωση παραμένει ασαφής [210]. Τα αποτελέσματά μας αποκαλύπτουν περιορισμένη αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής χορήγησης σιδήρου από το στόματος στην αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και ΣΙΔ.ΑΝ, καθώς μόνο το 11.7% των ασθενών πέτυχε την προκαθορισμένη αύξηση της αιμοσφαιρίνης ≥ 2 g/dl. Αντίθετα, τα τρία τέταρτα των ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν στην από του στόματος σιδηροθεραπεία, ανταποκρίθηκαν επαρκώς στην FCM σε συνδυασμό με μεγαλύτερη βελτίωση των αποθεμάτων σιδήρου. Τα αποτελέσματά μας επιβεβαιώνουν προηγούμενες ενδείξεις [226] μειωμένης απορρόφησης του σιδήρου που χορηγείται από το στόμα σε ασθενείς με κίρρωση. Σε συμφωνία με τις παρατηρήσεις μας, μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη των Tabish και συν. κατέδειξε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της FCM έναντι του από του στόματος χορηγούμενου θειικού σιδήρου στη διόρθωση της ΣΙΔ.ΑΝ σε ασθενείς με κίρρωση [224]. Η FCM ήταν καλά ανεκτή από όλους τους ασθενείς στη μελέτη μας. Από την άλλη πλευρά, το 12% των ασθενών διέκοψαν τη χορήγηση σιδήρου από το στόμα, ποσοστό παρόμοιο με αυτό που είχε παρατηρηθεί προηγουμένως με το θειικό σίδηρο σε ασθενείς με κίρρωση [224]. Ο πολυμαλτοζικός σίδηρος χρησιμοποιήθηκε σε αυτή τη μελέτη ως η από του στόματος σιδηροθεραπεία, καθώς έχει επιδείξει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και καλύτερη ανεκτικότητα σε σχέση με άλλα σκευάσματα σιδήρου από το στόμα [238].

Η προχωρημένη κίρρωση χαρακτηρίζεται από σπλαχνική αρτηριακή αγγειοδιαστολή που προκαλείται από την παραγωγή ισχυρών αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, κυρίως NO. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη μιας υπερδυναμικής κυκλοφορικής κατάστασης που χαρακτηρίζεται από χαμηλή αρτηριακή πίεση και ΣΑΑ παράλληλα με αυξημένη ΚΠ. Οι αιμοδυναμικές διαταραχές οδηγούν προοδευτικά την ενεργοποίηση ισχυρών μηχανισμών κατακράτησης νατρίου και αγγειοσυσπαστικής δράσης, όπως το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, το οποίο συμβάλλει στην ανάπτυξη ασκίτη και νεφρικής δυσλειτουργίας [239]. Είναι ενδιαφέρον ότι

πολλά δεδομένα έως τώρα έχουν τεκμηριώσει το γεγονός ότι η αναιμία επιδεινώνει την υπερδυναμική κυκλοφορία της κίρρωσης **[213-217]**. Επιπλέον, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης έχουν συνδεθεί ανεξάρτητα με την βαρύτητα της συστηματικής αγγειοδιαστολής **[215-217]**. Έχει επίσης αναφερθεί ότι τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης επηρεάζουν αρνητικά την καρδιαγγειακή αιμοδυναμική σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία παρουσιάζει παθοφυσιολογικές ομοιότητες με την μη αντιρροπούμενη κίρρωση **[240]**. Παρ' όλα αυτά, δεν έχει ακόμη διερευνηθεί εάν η διόρθωση της αναιμίας λόγω ανεπάρκειας σιδήρου μπορεί να επηρεάσει την κυκλοφορική λειτουργία σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση.

Η τρέχουσα μελέτη καταδεικνύει ότι η αύξηση της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης μετά τη χορήγηση FCM βελτιώνει την κυκλοφορική δυσλειτουργία σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, όπως αποδεικνύεται από τις αξιοσημείωτες αυξήσεις της ΜΑΠ και της ΣΑΑ και τις σημαντικές μειώσεις της ΚΠ και της δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Επιπλέον, οι μεταβολές των επιπέδων αιμοσφαιρίνης συνδέθηκαν στενά με εκείνες της ΣΑΑ μετά τη θεραπεία με FCM. Παρόλο που δεν παρέχονται στοιχεία που να υποστηρίζουν αυτόν τον ισχυρισμό, η πιο πιθανή εξήγηση για τα ευρήματά μας είναι ότι η βελτίωση της αναιμίας που προκαλείται από την FCM οδήγησε σε αρτηριακή αγγειοσύσπαση λόγω της μειωμένης διαθεσιμότητας NO. Πράγματι, η αιμοσφαιρίνη έχει αναγνωριστεί ως ισχυρός αναστολέας του NO **[241-243]**. Πειραματικά ευρήματα έχουν επιπλέον υποδείξει ότι η ΣΙΔ.ΑΝ μπορεί να αυξάνει την παραγωγή NO **[244]**. Σε συμφωνία με τα αποτελέσματά μας, η αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης μετά τη χορήγηση ερυθροποιητίνης μείωσε σημαντικά το υπερδυναμικό σύνδρομο σε πειραματικά μοντέλα πυλαίας υπέρτασης **[242]**. Επιπλέον, η μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων σε άτομα με οξεία αναιμία και κίρρωση προκάλεσε αρτηριακή αγγειοσύσπαση, σε αντίθεση με τις αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις των πρωτεϊνικών διαλυμάτων **[245]**. Η συνολική αιμοδυναμική βελτίωση και η σχετική μείωση της δραστηριότητας του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης μπορεί να εξηγήσουν τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας και της αιμάτωσης που παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση FCM στη μελέτη μας. Είναι σημαντικό επίσης ότι διαπιστώθηκε

ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της αύξησης των επιπέδων αιμοσφαιρίνης και των ευεργετικών νεφρικών επιδράσεων. Η αντιστροφή της αναιμίας μπορεί επίσης να ενισχύσει τη νεφρική λειτουργία αποτρέποντας την υποξία της μικροκυκλοφορίας και τη βλάβη του νεφρικού ιστού. Η βελτίωση της νεφρικής αιμάτωσης πιθανότατα ευθύνεται για τη σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης ηπατονεφρικού συνδρόμου σε ασθενείς που συνέχισαν τις εγχύσεις FCM. Σχετικά με αυτά τα ευρήματά μας, πρόσφατα αναφέρθηκε μια σύνδεση μεταξύ της αναιμίας και της εμφάνισης ηπατονεφρικού συνδρόμου σε ασθενείς με κίρρωση **[220]**. Όπως και στην κίρρωση, η αναιμία έχει αναφερθεί να επηρεάζει αρνητικά τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια **[240]**, ενώ η νεφρική λειτουργία βελτιώθηκε μετά την θεραπεία της ΣΙΔ.ΑΝ με FCM σε αυτούς τους ασθενείς **[246]**.

Ενώ αναμφισβήτητα η κλινική έκβαση των ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση είναι πολυπαραγοντική, τα αποτελέσματά μας υπογραμμίζουν σαφώς την προγνωστική σημασία της αναιμίας και τη μεγάλη κλινική σημασία της αντιμετώπισης δυνητικά θεραπεύσιμων αιτιών αναιμίας. Πράγματι, η πιθανότητα ρήξης αντιρρόπησης και θανάτου ήταν σημαντικά υψηλή σε ασθενείς με μη αναστρέψιμη αναιμία που έλαβαν μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά τη διάρκεια σοβαρών επεισοδίων αναιμίας, ενώ η εμφάνιση ρήξης αντιρρόπησης, ιδιαίτερα λόγω νέου/επανεμφανιζόμενου ασκίτη, και η θνησιμότητα ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση που έλαβαν πολλαπλές εγχύσεις FCM με στόχο επίπεδα αιμοσφαιρίνης ≥ 10 g/dl. Από αυτή την άποψη, έχει αποδειχθεί ότι η σοβαρότητα της αναιμίας σε ασθενείς με κίρρωση συσχετίζεται με την βαρύτητα της πυλαίας υπέρτασης **[218,219]**. Επιπλέον, η μέτρια και σοβαρή αναιμία σε αυτούς τους ασθενείς έχει συσχετιστεί έντονα με αυξημένη εμφάνιση ρήξης αντιρρόπησης **[210,218,219]** και οξείας επί χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας **[218]**, καθώς και υψηλότερη θνητότητα σχετιζόμενη με την κίρρωση **[210,218,221,222]**. Αξίζει να αναφερθεί ότι, σε αντίθεση με τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μετα-ανάλυσης **[247]**, η παρατεταμένη χρήση FCM δεν αύξησε τον κίνδυνο βακτηριακών λοιμώξεων. Λαμβάνοντας υπόψη τα προγνωστικά πλεονεκτήματα της FCM στη μελέτη μας και ότι κανένας ασθενής δεν εμφάνισε ενδείξεις υπερφόρτωσης σιδήρου, τα αποτελέσματά μας αντιτίθενται στην

κλινικά σημαντική οξειδωτική ηπατική βλάβη που σχετίζεται με την ενδοφλέβια θεραπεία με σίδηρο [232] ενώ συνάδουν με πρόσφατα πειραματικά ευρήματα [248].

Ένας σημαντικός περιορισμός της μελέτης μας είναι η έλλειψη τυχαιοποίησης. Επιπλέον, τα ευρήματά μας περιορίζονται σε ασθενείς με μέτρια αναιμία, αν και προηγούμενες αναφορές υποδηλώνουν ότι η FCM μπορεί να ωφελήσει ασθενείς με κίρρωση και σοβαρή αναιμία [223,224]. Τέλος, η ΣΙΔ.ΑΝ ορίστηκε με βάση επίπεδα φερριτίνης <30 ng/L, αν και υψηλότερα επίπεδα μπορεί να μην αποκλείουν την ανεπάρκεια σιδήρου σε παρουσία χρόνιας νόσου [240].

ΣΥΝΟΨΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα προοπτική μελέτη εκτίμησε προοπτικά 148 ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση χωρίς οξεία μείωση της αιμοσφαιρίνης και αναιμία μέτριας βαρύτητας (επίπεδα αιμοσφαιρίνης 8-10 g/dl) που προσήλθαν διαδοχικά στο Εξωτερικό Ηπατολογικό Ιατρείο της Α' Παθολογικής κλινικής. Όλοι οι ασθενείς είχαν ασκίτη ανταποκρινόμενο στα διουρητικά χωρίς εμφανή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη ορού <1.5 mg/dl). Κανένας ασθενής δεν είχε έλλειψη B12 ή φυλλικού οξέος ή αυτοάνοση αιμόλυση. Από τους 148 ασθενείς, 58 (39.1%) είχαν ΣΙΔ.ΑΝ οριζόμενη ως φερριτίνη ορού <30 ng/ml ενώ 90 (60.9%) δεν είχαν ΣΙΔ.ΑΝ. Οι ασθενείς με ΣΙΔ.ΑΝ έλαβαν από του στόματος πολυμαλτοζικό σίδηρο για 3 μήνες και όσοι δεν πέτυχαν αυξήσεις αιμοσφαιρίνης ≥ 2 g/dl έλαβαν ενδοφλεβίως καρβοξυμαλτοζικό σίδηρο (ferric carboxymaltose [FCM]). Εκτιμήθηκαν παράγοντες της συστηματικής αιμοδυναμικής και της νεφρικής λειτουργίας και αιμοδυναμικής καθώς και νευροορμονικοί παράγοντες 3 μήνες μετά από κάθε σιδηροθεραπεία. Όλοι οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΣΙΔ.ΑΝ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (κάθε 3-6 μήνες) συνέχισαν να λαμβάνουν FCM. Οι ασθενείς χωρίς ΣΙΔ.ΑΝ λάμβαναν μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων σε περίπτωση σοβαρής αναιμίας (επίπεδα αιμοσφαιρίνης <7-8 g/dl). Η πιθανότητα εμφάνισης νέας/επανεμφάνισης προυπάρχουσας ρήξης αντιρρόπησης και η επιβίωση εκτιμήθηκαν στους ασθενείς με και χωρίς ΣΙΔ.ΑΝ στη διάρκεια πενταετούς παρακολούθησης.

Συμπερασματικά, τα ευρήματά μας σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και ΣΙΔ.ΑΝ. καταδεικνύουν πολύ μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της FCM σε σχέση με τον από του στόματος χορηγούμενο σίδηρο στην αύξηση της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης, η οποία συνδέθηκε με ευεργετικές κυκλοφορικές και νεφρικές επιδράσεις. Επιπλέον, οι πολλαπλές εγχύσεις FCM σε αυτούς τους ασθενείς είναι ασφαλείς και, συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς αναστρέψιμες αιτίες αναιμίας, μπορούν να βελτιώσουν την κλινική έκβαση, υποδεικνύοντας ότι οι διαχειρίσιμες αιτίες αναιμίας θα πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

Τίτλος: «Σιδηροπενική αναιμία σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος: συχνότητα και συσχέτιση αυτής και των μεταβολών της αιμοσφαιρίνης μετά από σιδηροθεραπεία με παράγοντες της συστηματικής αιμοδυναμικής και της νεφρικής λειτουργίας και αιμοδυναμικής»

Ιστορικό: Η αναιμία είναι μια συχνή επιπλοκή της κίρρωσης που προκαλείται από διάφορους μηχανισμούς, όπως η απώλεια αίματος, ο υπερσπληνισμός και οι διατροφικές ανεπάρκειες, και μπορεί να επηρεάσει έως και τα δύο τρίτα των ασθενών με προχωρημένη ηπατική νόσο. Η σιδηροπενική αναιμία (ΣΙΔ.ΑΝ) έχει αναφερθεί σε σχεδόν τους μισούς ασθενείς με κίρρωση χωρίς πρόσφατη οξεία γαστρεντερική αιμορραγία και είναι πιο συχνή σε άτομα με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Η χρόνια απώλεια αίματος, που προκύπτει κυρίως από γαστροοισοφαγικούς κισσούς και πυλαία υπερτασική γαστροπάθεια, είναι η κύρια αιτία ΣΙΔ.ΑΝ σε αυτούς τους ασθενείς. Η αναιμία σε ασθενείς με κίρρωση έχει συνδεθεί με επιδείνωση της υπερδυναμικής κυκλοφορίας και αυξημένο κίνδυνο ρήξης αντιρρόπησης, νεφρικής δυσλειτουργίας και θνησιμότητας που σχετίζεται με το ήπαρ. Επομένως, η αντιμετώπιση δυνητικά αναστρέψιμων αιτιών αναιμίας, όπως η έλλειψη σιδήρου, ειδικά σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, μπορεί να έχει μεγάλη κλινική σημασία. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την ανταπόκριση της ΣΙΔ.ΑΝ στη θεραπεία με σίδηρο σε ασθενείς με κίρρωση και δεν υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση της ΣΙΔ.ΑΝ σε αυτό το πλαίσιο. Επιπλέον, δεν υπάρχουν δεδομένα για τις μακροπρόθεσμες κυκλοφορικές και νεφρικές επιδράσεις, καθώς και για την προγνωστική σημασία της θεραπείας της ΣΙΔ.ΑΝ σε αυτούς τους ασθενείς. Η από του στόματος λήψη σιδήρου μπορεί να είναι μια πρακτική προσέγγιση πρώτης γραμμής για την ΣΙΔ.ΑΝ που σχετίζεται με την κίρρωση, αλλά η αποτελεσματικότητά της μπορεί να περιοριστεί από την καθυστερημένη ανταπόκριση και τις γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της δυσκοιλιότητας, η οποία θα μπορούσε να προδιαθέσει σε ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Επιπλέον, οι ασθενείς με πυλαία υπέρταση μπορεί να εμφανίσουν μειωμένη από του στόματος απορρόφηση σιδήρου. Αντίθετα, η ενδοφλέβια χορήγηση FCM είναι καλά ανεκτή και επιτρέπει την ταχεία χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων σιδήρου. Η

FCM έχει αποδείξει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά της σε σχέση με τον από του στόματος χορηγούμενο σίδηρο στην αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με άλλες χρόνιες παθήσεις όπως η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η χρόνια νεφρική νόσος και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, έχουν εκφραστεί ανησυχίες σχετικά με την πιθανή ηπατοτοξικότητα του ενδοφλέβιου σιδήρου σε ασθενείς με κίρρωση λόγω υπερφόρτωσης σιδήρου, ειδικά σε εκείνους με προχωρημένη ηπατική νόσο, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει την κλινική έκβαση.

Στόχος: Η παρούσα μελέτη διερεύνησε την αποτελεσματικότητα του από του στόματος χορηγούμενου σιδήρου στην αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και ΣΙΔ.ΑΝ, καθώς επίσης αν η χορήγηση FCM μπορεί να βελτιώσει το ποσοστό ανταπόκρισης στην σιδηροθεραπεία σε εκείνους που δεν ανταποκρίνονταν επαρκώς στην από του στόματος θεραπεία. Επιπλέον, αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις της κάθε σιδηροθεραπείας στην κυκλοφορική λειτουργία και τη νεφρική λειτουργία και αιμάτωση, καθώς και την επίδραση της διόρθωσης της ΣΙΔ.ΑΝ με FCM στην κλινική έκβαση των ασθενών.

Μέθοδοι: Η παρούσα προοπτική μελέτη εκτίμησε προοπτικά ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση χωρίς οξεία πτώση αιμοσφαιρίνης και μέτρια αναιμία (επίπεδα αιμοσφαιρίνης 8-10 g/dl) που προσήλθαν διαδοχικά στο Εξωτερικό Ηπατολογικό ιατρείο της Α' Παθολογικής κλινικής. Όλοι οι ασθενείς είχαν ασκίτη ανταποκρινόμενο στα διουρητικά χωρίς εμφανή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη ορού <1.5 mg/dl). Κανένας ασθενής δεν είχε έλλειψη B12 ή φυλλικού οξέος ή αυτοάνοση αιμόλυση. Οι ασθενείς με ΣΙΔ.ΑΝ έλαβαν από του στόματος πολυμαλτοζικό σίδηρο για 3 μήνες και όσοι δεν πέτυχαν αυξήσεις αιμοσφαιρίνης ≥ 2 g/dl έλαβαν ενδοφλεβίως FCM. Στους 3 μήνες μετά τη χορήγηση από του στόματος σιδήρου ή FCM εκτιμήθηκαν η αιμοσφαιρίνη, ο αιματοκρίτης, τα επίπεδα φερριτίνης, σιδήρου και τρανσφερίνης ορού, η ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα (total iron binding capacity [TIBC]), ο κορεσμός τρανσφερίνης (σίδηρος ορού/TIBC x 100), παράγοντες της συστηματικής αιμοδυναμικής όπως η μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ), η καρδιακή παροχή (ΚΠ) και η συστηματική αγγειακή αντίσταση (ΣΑΑ) ως ο λόγος ΜΑΠ/ΚΠ, αγγειοδραστικοί παράγοντες όπως δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος (ΔΡΠ)

και η αλδοστερόνη πλάσματος, καθώς και η νεφρική λειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης [PΣΔ]) και αιμοδυναμική (νεφρική ροή αίματος [NPA]) με ραδιοισοτοπικές μεθόδους. Όλοι οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΣΙΔ.ΑΝ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης συνέχισαν να λαμβάνουν FCM ενώ οι ασθενείς χωρίς ΣΙΔ.ΑΝ λάμβαναν μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων σε περίπτωση σοβαρής αναιμίας (επίπεδα αιμοσφαιρίνης $<7-8$ g/dl). Η πιθανότητα εμφάνισης νέας/επανεμφάνισης ρήξης αντιρρόπησης και η επιβίωση εκτιμήθηκαν στους ασθενείς με και χωρίς ΣΙΔ.ΑΝ στη διάρκεια πενταετούς παρακολούθησης. Οι ασθενείς παρακολουθούνταν έως τη μεταμόσχευση ήπατος, την τοποθέτηση ενδοηπατικής πυλαιοσυστηματικής αναστόμωσης, θανάτου ή έως τον Ιανουάριο 2023. Όσον αφορά τους ασθενείς χωρίς ΣΙΔ.ΑΝ η παρακολούθηση σταματούσε αν εμφάνιζαν ΣΙΔ.ΑΝ. Τα κύρια καταληκτικά σημεία της μελέτης περιλάμβαναν: α) αύξηση της αιμοσφαιρίνης ≥ 2 g/dl 3 μήνες μετά την έναρξη χορήγησης σιδήρου από το στόμα ή FCM, β) οι επιδράσεις του από του στόματος χορηγούμενου σιδήρου και της FCM στη συστηματική αιμοδυναμική, και τη νεφρική λειτουργία και αιμοδυναμική στους 3 μήνες, και γ) η μακροπρόθεσμη κλινική έκβαση των ασθενών που έλαβαν FCM έναντι εκείνων χωρίς ΣΙΔ.ΑΝ. Τα ποιοτικά χαρακτηριστικά μελετήθηκαν ως σχετικές (%) συχνότητες και συγκρίθηκαν με την δοκιμασία Pearson's Chi-square test. Οι συνεχείς ποσοτικές μεταβλητές περιγράφηκαν ως μέση τιμή συν/πλην τυπικό σφάλμα ($\text{mean} \pm \text{standard error [SEM]}$) και συγκρίθηκαν με το Student's t-test. Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman rank (r) χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ των εκατοστιαίων μεταβολών των επιπέδων αιμοσφαιρίνης και άλλων μεταβλητών. Η πιθανότητα εμφάνισης νέας/επανεμφάνισης προυπάρχουσας ρήξης αντιρρόπησης και η θνητότητα στους ασθενείς με και χωρίς ΣΙΔ.ΑΝ εκτιμήθηκαν με τις καμπύλες Kaplan-Meier και οι διαφορές συγκρίθηκαν με το log rank test. Η τιμή $p < 0.05$ θεωρήθηκε σημαντική για όλες τις αναλύσεις. Για τη στατιστική ανάλυση εφαρμόστηκε το πρόγραμμα IBM SPSS statistics έκδοση 19 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

Αποτελέσματα: Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 148 ασθενείς με ρήξη αντιρρόπησης και μέτρια αναιμία. ΣΙΔ.ΑΝ διαγνώστηκε σε 58 ασθενείς (39.1%). Δεν διαπιστώθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά την βαρύτητα της ηπατικής νόσου με βάση το MELD score και την Child-Pugh τάξη. Τα

επίπεδα αιμοσφαιρίνης κατά την είσοδο στη μελέτη ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες ασθενών, αλλά παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα φερριτίνης ορού, στον κορεσμό τρανσφερίνης και την TIBC. Επτά (12%) ασθενείς διέκοψαν τον από του στόματος σίδηρο λόγω παρενεργειών (δυσκοιλιότητα, $n=5$; μετεωρισμός, $n=3$). Ήπια έως μέτρια παροδική υποφωσφαταιμία ($1-2.5 \text{ mg/dl}$) εμφανίστηκε σε 9 από τους 52 (17.3%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με FCM κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης. Η από του στόματος θεραπεία με πολυμαλτοζικό σίδηρο είχε ως αποτέλεσμα μέτριες αλλά στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (9.6 ± 0.14 έναντι $8.86 \pm 0.08 \text{ g/dl}$, $p=0.01$). Αυξήσεις αιμοσφαιρίνης $\geq 2 \text{ g/dl}$ επιτεύχθηκαν σε 6 από τους 51 (11.7%) ασθενείς που ανέχτηκαν την από του στόματος σιδηροθεραπεία. Μικρότερες αυξήσεις αιμοσφαιρίνης μεταξύ $1-1.9 \text{ g/dl}$ παρατηρήθηκαν σε 9 (17.6%) ασθενείς. Σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης (11.81 ± 0.18 έναντι $9.36 \pm 0.11 \text{ g/dl}$, $p<0.001$) παρατηρήθηκε στους 45 ασθενείς που τελικώς έλαβαν FCM. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν αυξήσεις αιμοσφαιρίνης $\geq 2 \text{ g/dl}$ ήταν σημαντικά μεγαλύτερο μετά τη θεραπεία με FCM σε σύγκριση με την από του στόματος σιδηροθεραπεία (34 από τους 45 [75.5%]), $p<0.001$). Ομοίως, μεταβολές στην αιμοσφαιρίνη μεταξύ $1-1.9 \text{ g/dl}$ παρατηρήθηκαν σε 39 (86.6%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με FCM, ποσοστό σημαντικά υψηλότερο από αυτό που επιτεύχθηκε με την από του στόματος σιδηροθεραπεία ($p<0.001$). Οι απόλυτες (2.45 ± 0.12 έναντι $0.56 \pm 0.08 \text{ g/dl}$, $p<0.001$) και οι εκατοστιαίες αυξήσεις των τιμών αιμοσφαιρίνης ήταν σημαντικά υψηλότερες μετά την θεραπεία με FCM από ότι μετά την σιδηροθεραπεία από του στόματος. Ενώ η από του στόματος σιδηροθεραπεία οδήγησε σε σημαντική αύξηση της φερριτίνης ορού (17.1 ± 1.2 έναντι $14.5 \pm 1 \text{ } \mu\text{g/l}$, $p=0.04$) και σημαντική μείωση στον κορεσμό της τρανσφερίνης ($16.4 \pm 5.9\%$ έναντι $13.4 \pm 6.1\%$, $p=0.03$), το μέγεθος αυτών των αλλαγών ήταν σημαντικά λιγότερο έντονο σε σχέση με αυτό που παρατηρήθηκε μετά τη θεραπεία με FCM: 67.4 ± 7.6 έναντι $15.1 \pm 1.1 \text{ } \mu\text{g/l}$ και $28 \pm 6.1\%$ έναντι $16.6 \pm 6.4\%$, αντίστοιχα ($p<0.001$). Μετά τη σιδηροθεραπεία από του στόματος, το 5.8% (3 από τους 51) των ασθενών πέτυχε επίπεδα αιμοσφαιρίνης $\geq 12 \text{ g/dl}$. Αυτό το ποσοστό αυξήθηκε σε 57.7% (26 από τους 45) μετά τη θεραπεία με FCM. Μεταξύ των ασθενών που διέκοψαν την από του στόματος σιδηροθεραπεία και έλαβαν FCM, 5 παρουσίασαν αύξηση αιμοσφαιρίνης ≥ 2

g/dl και όλοι ≥ 1 g/dl, ενώ η φερριτίνη ορού αυξήθηκε σημαντικά (59.5 ± 8.5 έναντι 18.3 ± 3.2 $\mu\text{g/l}$; $p < 0.001$). Η σιδηροθεραπεία από του στόματος είχε ως αποτέλεσμα μια μέτρια αλλά σημαντική αύξηση της ΜΑΠ ($p = 0.04$) και της ΔΡΠ ($p = 0.04$), ενώ δεν υπήρχαν αλλαγές στην ΚΠ και την ΣΑΑ. Αντίθετα, παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις στη ΜΑΠ και την ΣΑΑ ($p < 0.001$) συνοδευόμενες από σημαντικές μειώσεις της ΚΠ, της ΔΡΠ και της αλδοστερόνης πλάσματος ($p < 0.001$) μετά τη θεραπεία με FCM. Η από του στόματος σιδηροθεραπεία δεν παρουσίασε αξιοσημείωτη επίδραση στον ΡΣΔ και τη ΝΡΑ, ενώ σημαντικές αυξήσεις του ΡΣΔ και της ΝΡΑ ($p < 0.001$) καταδείχθηκαν 3 μήνες μετά τη θεραπεία με FCM. Οι εκατοστιαίες μεταβολές της αιμοσφαιρίνης μετά τη θεραπεία με FCM συσχετίστηκαν σημαντικά με τις μεταβολές στην ΣΑΑ ($r = 0.533$, $p < 0.001$), τον ΡΣΔ ($r = 0.775$, $p < 0.001$) και τη ΝΡΑ ($r = 0.803$, $p < 0.001$). Σε μια περίοδο παρακολούθησης 5 ετών, 58 ασθενείς έλαβαν συνολικά 234 διπλές εγχύσεις FCM. Κανένας από αυτούς δεν παρουσίασε σημαντική υποφωσφαταιμία ή υπερφόρτωση σιδήρου. Επτά ασθενείς χωρίς ΣΙΔ.ΑΝ (7.7%) εμφάνισαν ΣΙΔ.ΑΝ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Τρεις ασθενείς με ΣΙΔ.ΑΝ (5.1%) έλαβαν μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά τη διάρκεια επεισοδίων οξείας κίρσορραγίας. Ένα σημαντικό χαμηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με FCM ανέπτυξε νέο/επανεμφανιζόμενο ασκίτη σε σύγκριση με εκείνους χωρίς ΣΙΔ.ΑΝ (6 από 58 [10.3%] έναντι 23 από 90 [25.5%], $p = 0.04$), ενώ τα ποσοστά νέας/επανεμφανιζόμενης κίρσορραγίας και ηπατικής εγκεφαλοπάθειας ήταν συγκρίσιμα. Η 5ετής πιθανότητα εμφάνισης νέας/επανεμφάνισης προυπάρχουσας ρήξης αντιρρόπησης ήταν σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με FCM σε σχέση με εκείνους χωρίς ΣΙΔ.ΑΝ (40.3% έναντι 78.1%, $p = 0.002$). Η εμφάνιση ηπατονεφρικού συνδρόμου ήταν επίσης σημαντικά λιγότερη συχνή στους ασθενείς με ΣΙΔ.ΑΝ που συνέχισαν τη λήψη FCM στη διάρκεια παρακολούθησης σε σύγκριση με εκείνους χωρίς ΣΙΔ.ΑΝ (2 από 58 [3.4%] έναντι 13 από 90 [14.4%], $p = 0.03$), ενώ δεν παρατηρήθηκε διάκριση στα ποσοστά βακτηριακής λοίμωξης μεταξύ των δύο ομάδων (11 από 58 [18.9%] έναντι 18 από 90 [20%]). Η κίρρωση του ήπατος ευθυνόταν για 12 θανάτους στους ασθενείς που συνέχισαν την FCM κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και 38 θανάτους σε εκείνους χωρίς ΣΙΔ.ΑΝ (20.6% έναντι 42.2%, $p = 0.006$). Οι ασθενείς που συνέχισαν τη λήψη FCM

παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη 5ετή επιβίωση σε σύγκριση με εκείνους χωρίς ΣΙΔ.ΑΝ (63.7% έναντι 37.8%, $p=0.01$).

Συμπεράσματα: Τα ευρήματά μας σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και ΣΙΔ.ΑΝ. καταδεικνύουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της FCM συγκριτικά με τον από του στόματος χορηγούμενο σίδηρο στην αύξηση της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης, η οποία συνδέθηκε με ευεργετικές κυκλοφορικές και νεφρικές επιδράσεις. Επιπλέον, οι πολλαπλές εγχύσεις FCM σε αυτούς τους ασθενείς είναι ασφαλείς και μπορούν να βελτιώσουν την κλινική έκβαση, υποδεικνύοντας ότι οι διαχειρίσιμες αιτίες αναιμίας θα πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

Title: “Iron deficiency anemia in patients with liver cirrhosis: frequency and correlation of hemoglobin changes after iron therapy with systemic hemodynamic and renal function and hemodynamic factors”

Background: Anemia is a common complication of cirrhosis caused by various mechanisms, including blood loss, hypersplenism, and nutritional deficiencies, and may affect up to two-thirds of patients with advanced liver disease. Iron deficiency anemia (IDA) has been reported in nearly half of patients with cirrhosis without recent acute gastrointestinal bleeding and is more common in those with decompensated cirrhosis. Chronic blood loss, primarily from gastroesophageal varices and portal hypertensive gastropathy, is the primary cause of IDA in these patients. Anemia in patients with cirrhosis has been associated with worsening of the hyperdynamic circulation and an increased risk of decompensation, renal dysfunction, and liver-related mortality. Therefore, addressing potentially reversible causes of anemia, such as iron deficiency, especially in patients with decompensated cirrhosis, may be of great clinical importance. However, there are limited data on the response of IDA to iron therapy in patients with cirrhosis and there are no guidelines for the management of IDA in this setting. Furthermore, there are no data on the long-term circulatory and renal effects, as well as on the prognostic significance of IDA treatment in these patients. Oral iron may be a practical first-line approach for IDA associated with cirrhosis, but its efficacy may be limited by delayed response and gastrointestinal side effects, including constipation, which could predispose to hepatic encephalopathy. In addition, patients with portal hypertension may have reduced oral iron absorption. In contrast, intravenous ferric carboxymaltose (FCM) is well tolerated and allows rapid administration of large amounts of iron. FCM has demonstrated safety and efficacy compared with oral iron in increasing hemoglobin levels in patients with other chronic diseases such as inflammatory bowel disease, chronic kidney disease, and congestive heart failure. However, concerns have been raised about the potential hepatotoxicity of intravenous iron in patients with cirrhosis due to iron overload, especially in those with advanced liver disease, which could affect clinical outcome.

Aim: The present study investigated the efficacy of oral iron in increasing hemoglobin levels in patients with decompensated cirrhosis and IDA, as well as whether FCM administration can improve the response rate to iron therapy in those who did not respond adequately to oral therapy. In addition, the effects of each iron therapy on circulatory function and renal function and perfusion, as well as the effect of correction of IDA with FCM on the clinical outcome of the patients were evaluated.

Methods: This study prospectively evaluated non-acutely anemic patients with decompensated cirrhosis and moderate anemia (hemoglobin levels 8-10g/dl) who presented consecutively to the outpatient Hepatology clinics of the 1st Division of Internal Medicine Department. All patients had diuretic-responsive ascites without obvious renal dysfunction (serum creatinine <1.5 mg/dl). None of the patients had B12 or folate deficiency or autoimmune hemolysis. Patients with IDA received oral iron polymaltose for 3 months and those who did not achieve hemoglobin increases ≥ 2 g/dl received intravenous FCM. At 3 months after oral iron or FCM administration, hemoglobin, hematocrit, serum ferritin, iron, and transferrin levels, total iron binding capacity (TIBC), transferrin saturation (serum iron/TIBC $\times$ 100), systemic hemodynamic factors such as mean arterial pressure (MAP), cardiac output (CO) and systemic vascular resistance (SVR) as the MAP/CO ratio, vasoactive factors such as plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone, as well as renal function (glomerular filtration rate [GFR]) and hemodynamics (renal blood flow [RBF]) by radioisotope methods were assessed. All patients with recurrent IDA during follow-up continued to receive FCM while patients without IDA received red blood cell transfusions in case of severe anemia (hemoglobin levels <7-8 g/dl). The occurrence of new/recurrent decompensation and survival were assessed in patients with and without IDA during a five-year follow-up. Patients were followed until liver transplantation, placement of transjugular intrahepatic portosystemic shunt, death or until January 2023. Regarding patients without IDA, follow-up was stopped if they developed IDA. The primary endpoints of the study included: a) increase in hemoglobin ≥ 2 g/dl 3 months after the start of oral iron or FCM, b) the effects of oral iron and FCM on systemic hemodynamics, and renal function and hemodynamics at 3 months, and c) the

long-term clinical outcome of patients receiving FCM versus those without IDA. Qualitative characteristics were studied as relative (%) frequencies and compared with Pearson's Chi-square test. Continuous quantitative variables were described as mean $\pm$ standard error (SEM) and compared with Student's t-test. Spearman rank correlation coefficient (r) was used to assess the relationship between percent changes in hemoglobin levels and other variables. The probability of new/recurrent decompensation and mortality in patients with and without IDA were estimated using Kaplan-Meier curves and the differences were compared using the log rank test. A p value < 0.05 was considered significant for all analyses. IBM SPSS statistics version 19 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) was used for statistical analysis.

Results: A total of 148 patients with decompensated cirrhosis and moderate anemia were enrolled in the study. IDA was diagnosed in 58 patients (39.1%). There was no difference between the two groups regarding the severity of liver disease based on MELD score and Child-Pugh class. Hemoglobin levels at entry were similar in the two patient groups, but significant differences were observed in serum ferritin levels, transferrin saturation, and TIBC. Seven (12%) patients discontinued oral iron due to side effects (constipation, n=5; flatulence, n=3). Mild to moderate transient hypophosphatemia (1-2.5 mg/dl) occurred in 9 of 52 (17.3%) patients treated with FCM during the study period. Oral iron polymaltose therapy resulted in modest but statistically significant increases in hemoglobin concentration (9.6 ± 0.14 vs. 8.86 ± 0.08 g/dl, $p=0.01$). Hemoglobin increases ≥ 2 g/dl were achieved in 6 of 51 (11.7%) patients who tolerated oral iron therapy. Smaller hemoglobin increases between 1-1.9 g/dl were observed in 9 (17.6%) patients. Significantly greater increases in hemoglobin concentration (11.81 ± 0.18 vs. 9.36 ± 0.11 g/dl, $p<0.001$) were observed in the 45 patients who ultimately received FCM. The proportion of patients achieving hemoglobin increases ≥ 2 g/dl was significantly higher after FCM treatment compared with oral iron therapy (34 of 45 [75.5%], $p<0.001$). Similarly, changes in hemoglobin between 1-1.9 g/dl were observed in 39 (86.6%) patients treated with FCM, a significantly higher proportion than that achieved with oral iron therapy ($p<0.001$). The absolute (2.45 ± 0.12 vs. 0.56 ± 0.08 g/dl, $p<0.001$) and percentage increases in hemoglobin values were significantly higher after FCM

treatment than after oral iron therapy. While oral iron therapy resulted in a significant increase in serum ferritin (17.1 ± 1.2 vs. 14.5 ± 1 $\mu\text{g/l}$, $p=0.04$) and a significant decrease in transferrin saturation ($16.4 \pm 5.9\%$ vs. $13.4 \pm 6.1\%$, $p=0.03$), the magnitude of these changes was significantly less pronounced than that observed after FCM treatment: 67.4 ± 7.6 vs. 15.1 ± 1.1 $\mu\text{g/l}$ and $28 \pm 6.1\%$ vs. $16.6 \pm 6.4\%$, respectively ($p<0.001$). After oral iron therapy, 5.8% (3 of 51) of patients achieved hemoglobin levels ≥ 12 g/dl. This percentage increased to 57.7% (26 of 45) after FCM treatment. Among patients who discontinued oral iron therapy and received FCM, 5 had a hemoglobin increase of ≥ 2 g/dl and all ≥ 1 g/dl, while serum ferritin increased significantly (59.5 ± 8.5 vs. 18.3 ± 3.2 $\mu\text{g/l}$; $p<0.001$). Oral iron therapy resulted in a modest but significant increase in MAP ($p=0.04$) and PRA ($p=0.04$), while there were no changes in CO and SVR. In contrast, significant increases in MAP and SVR ($p<0.001$) were observed after FCM treatment, accompanied by significant decreases in CO, PRA, and plasma aldosterone ($p<0.001$). Oral iron therapy had no significant effect on GFR and RBF, while significant increases in GFR and RBF ($p<0.001$) were demonstrated 3 months after FCM treatment. Percentage changes in hemoglobin after FCM treatment were significantly correlated with changes in SVR ($r=0.533$, $p<0.001$), GFR ($r=0.775$, $p<0.001$) and RBF ($r=0.803$, $p<0.001$). Over a 5-year follow-up period, 58 patients received a total of 234 double FCM infusions. None of them developed significant hypophosphatemia or iron overload. Seven patients without IDA (7.7%) developed IDA during follow-up. Three patients with IDA (5.1%) received red blood cell transfusion during episodes of acute variceal bleeding. A significantly lower proportion of patients treated with FCM developed new/recurrent ascites compared with those without IDA (6 of 58 [10.3%] vs. 23 of 90 [25.5%], $p=0.04$), while the rates of new/recurrent variceal bleeding and hepatic encephalopathy were comparable. The 5-year probability of new/recurrent decompensation was significantly reduced in patients treated with FCM compared with those without IDA (40.3% vs. 78.1%, $p=0.002$). The incidence of hepatorenal syndrome was also significantly lower in patients with IDA who continued to receive FCM during follow-up compared with those without IDA (2 of 58 [3.4%] vs. 13 of 90 [14.4%], $p=0.03$), while there was no difference in the rates of bacterial infection between the two groups (11 of 58

[18.9%] vs. 18 of 90 [20%]). Liver cirrhosis was responsible for 12 deaths in patients who continued to receive FCM during follow-up and 38 deaths in those without IDA (20.6% vs. 42.2%, $p=0.006$). Patients receiving FCM had a significantly longer 5-year survival compared with those without IDA (63.7% vs. 11.1%, $p=0.006$).

Conclusions: Our findings in patients with decompensated cirrhosis and IDA demonstrate superior efficacy of FCM compared to oral iron in increasing hemoglobin concentration, which was associated with beneficial circulatory and renal effects. Furthermore, multiple FCM infusions in these patients are safe and may improve clinical outcome, suggesting that manageable causes of anemia should be promptly addressed in patients with decompensated cirrhosis.

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

Δημοσιεύσεις σε περιοδικά:

Tsiakas I, Christina Koustousi C, Despotis G, Biros D, Tsiouris S, Lakkas L, Konstantopoulou R, Christodoulou D, Milionis H, Kalambokis GN. Ferric carboxymaltose is safe and more effective than oral iron for patients with decompensated cirrhosis and iron deficiency anemia, and demonstrates circulatory, renal, and prognostic benefits. *Ann Gastroenterol* 2025 (publication in process)

Ανακοινώσεις σε συνέδρια:

Ελληνικά συνέδρια

1. Προφορική ανακοίνωση στο 18^ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο που πραγματοποιήθηκε 11-13 Σεπτεμβρίου 2020 στην Αθήνα με θέμα: «Η θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας με ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου (ferric carboxymaltose) βελτιώνει σημαντικά την υπερδυναμική κυκλοφορία, τη νεφρική λειτουργία και την επιβίωση σε ασθενείς με κίρρωση χωρίς να αυξάνει την ηπατική ίνωση».
2. Προφορική ανακοίνωση στο 23^ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο που πραγματοποιήθηκε 14-17 Μαΐου 2025 στη Θεσσαλονίκη με θέμα: «Η ενδοφλέβια χορήγηση σιδηρούχου καρβοξυμαλτόζης σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση βελτιώνει σημαντικά την σιδηροπενική αναιμία, την συστηματική αιμοδυναμική, την νεφρική λειτουργία και την κλινική έκβαση συγκριτικά με την p. os χορήγηση σιδήρου».

Διεθνή συνέδρια

Oral presentation on the 56th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver Diseases (EASL) (virtually held) June 23-26, 2021 with the title "Treatment of iron deficiency anemia with intravenous ferric carboxymaltose improves significantly systemic hemodynamics, renal function, and survival in patients with cirrhosis and ascites".

Έπαινοι

Η ανακοίνωση με τίτλο “Treatment of iron deficiency anemia with intravenous ferric carboxymaltose improves significantly systemic hemodynamics, renal function, and survival in patients with cirrhosis and ascites” συμπεριλήφθηκε στις δέκα καλύτερες προφορικές ανακοινώσεις του 56^ο ετήσιου συνεδρίου της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος που πραγματοποιήθηκε διαδικτυακά στις 23-26 Ιουνίου, 2021.

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 roadmap 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. Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal track to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun* 1979;23:403-11.
51. 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;157:1032-8.
52. 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.
53. 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.
 54. 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.
 55. 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.
 56. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001;34:32-7.
 57. 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.
 58. 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.
 59. 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.
 60. 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.411-21.
 61. Schumann RR, Latz E. Lipopolysaccharide-binding protein. *Chem Immunol* 2000;74:42-60.
 62. 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.
 63. Gonzalez-Navajas JM, Bellot P, Frances R, et al. Presence of bacterial-DNA in cirrhosis identifies a subgroup of patients with marked inflammatory response not related to endotoxin. *J Hepatol* 2008;48:61-7.

64. Bollinger RR, Everett ML, Palestrant D, et al. Human secretory immunoglobulin A may contribute to biofilm formation in the gut. *Immunology* 2003;109:580-7.
65. Albillos A, de la Hera A. Multifactorial gut barrier failure in cirrhosis and bacterial translocation: working out the role of probiotics and antioxidants. *J Hepatol* 2002;37:523-6.
66. Chesta J, Defilippi C, Defilippi C. Abnormalities in proximal small bowel motility in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:828-32.
67. 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.
68. Ramachandran A, Prabhu R, Thomas S, et al. Intestinal mucosal alterations in experimental cirrhosis in the rat: role of oxygen free radicals. *Hepatology* 2002;35:622-629.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Tilg H, Wilmer A, Vogel W. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology* 1992;103:264-74.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
 77. 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.
 78. Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406-60.
 79. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2019;100:759-70.
 80. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? *JAMA*. 2012;307:832-42.
 81. Batey RG, Burns T, Benson RJ, Byth K. Alcohol consumption and the risk of cirrhosis. *Med J Aust* 1992 ;156:413-6.
 82. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* 2021;398:1359-76.
 83. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008;371:838-51.
 84. 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.
 85. 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.
 86. Huber A, Ebner L, Montani M, et al. Computed tomography findings in liver fibrosis and cirrhosis. *Swiss Med Wkly* 2014;144:w13923.
 87. 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.
 88. 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.

89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. Gines P, Quintero E, Arroyo V. Compensated cirrhosis: natural history and prognosis. *Hepatology* 1987;7:122-8.
94. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-50.
95. 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.
96. Talwalkar JA, Gores GJ. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S126-S132.
97. 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.
98. 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.
99. 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
100. 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.

101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. Wright G, Jalan R. Ammonia and inflammation in the pathogenesis of hepatic encephalopathy: Pandora's box? *Hepatology* 2007;46:291-4.
105. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-8.
106. 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.
107. 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.
108. Gustot T, Durand F, Lebrech D, et al. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:2022-33.
109. 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.
110. Plessier A, Denninger MH, Consigny Y, et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int* 2003;23:440-8.
111. 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.
112. 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.
113. Ganne-Carrié N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2019;70:284-93.
 114. 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.
 115. Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Hemostasis in hepatic and biliary disorders. In: Blumgart LH, Fong Y, eds. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. London: W.B. Saunders, 2000:199-213.
 116. Soria J, Soria C, Samama M, et al. Study of acquired dysfibrinogenemia in liver disease. *Thromb Res* 1980;19:29.
 117. Papatheodoridis GV, Papakonstantinou E, Andrioti E, et al. Thrombotic risk factors and extent of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *Gut* 2003;52:404-9.
 118. Papatheodoridis GV, Patch D, Webster GJM, et al. Infection and hemostasis in decompensated liver cirrhosis: a prospective study using thrombelastography. *Hepatology* 1999;29:1085-90.
 119. Violi F, Ferro D, Basili S, et al. Hyperfibrinolysis resulting from clotting activation in patients with different degrees of cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:78-83.
 120. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, et al. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology* 2000;31:345-8.
 121. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977;72:305-9.
 122. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995;122:521-9.
 123. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, et al. ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004;24:861-80.

124. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993;104:515-21.
125. Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;125:1042-52.
126. Schraufnagel DE, Kay JM. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996;71:1-15.
127. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 1991;337:776-8.
128. Fallon MB, Abrams GA, Luo B, et al. The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1997;113:606-14.
129. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, et al. Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998;129:375-8.
130. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1997;26:842-7.
131. Rabiller A, Nunes H, Lebrec D, et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:514-7.
132. Sztrymf B, Rabiller A, Nunes H, et al. Prevention of hepatopulmonary syndrome and hyperdynamic state by pentoxifylline in cirrhotic rats. *Eur Respir J* 2004;23:752-8.
133. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002;51:853-9.
134. Vedrinne JM, Duperret S, Bizollon T, et al. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest* 1997;111:1236-40.
135. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991;100:520-8.

136. Benjaminov FS, Prentice M, Sniderman KW, et al. Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites. *Gut* 2003;52:1355-62.
137. Higenbottam T. Pathophysiology of pulmonary hypertension. A role for endothelial dysfunction. *Chest* 1994;105(2 Suppl):7S-12S.
138. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;363:1461-8.
139. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:443-50.
140. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2000;6:453-8.
141. Colle IO, Moreau R, Godinho E, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003;37:401-9.
142. McHutchison JG, Manns MP, Longo DL. Definition and management of anemia in patients infected with hepatitis C virus. *Liver Int* 2006;26:389-398.
143. Malik P, Bogetti D, Sileri P, et al. Spur cell anemia in alcoholic cirrhosis: Cure by orthotopic liver transplantation and recurrence after liver graft failure. *Int Surg* 2002;87:201-204.
144. Gupte P, Nagral A. Hematological problems and liver disease. *Trop Gastroenterol* 2009;30:65-70.
145. Gonzalez-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:4653-4658.
146. Ichiyanagui C, Lozano R, Huaman C, Iparraguirre H. Peptic ulcer in patients with cirrhosis. *Rev Gastroenterol Peru* 1995;15:15-19.
147. Luo JC, Leu HB, Hou MC, et al. Cirrhotic patients at increased risk of peptic ulcer bleeding: A nationwide population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:542-550.
148. Les I, Doval E, Flavià M, et al. Quality of life in cirrhosis is related to potentially treatable factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:221-227.

149. Kamei A, Watanabe Y, Ishijima T, et al. Dietary iron-deficient anemia induces a variety of metabolic changes and even apoptosis in rat liver: A DNA microarray study. *Physiol Genomics* 2010;42:149-156.
150. Stein J, Connor S, Virgin G, Ong DE, Pereyra L. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol* 2016;22:7908-7925.
151. Prieto J, Barry M, Sherlock S. Serum ferritin in patients with iron overload and with acute and chronic liver diseases. *Gastroenterology* 1975;68:525-533.
152. Intragumtornchai T, Rojnukkarin P, Swasdikul D, Israsena S. The role of serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency anaemia in patients with liver cirrhosis. *J Intern Med* 1998;243:233-241.
153. Anderson ER, Shah YM. Iron homeostasis in the liver. *Compr Physiol* 2013;3:315-330.
154. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med* 2005;352:1741-1744.
155. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015;373:485-486.
156. Davis M, Clarke S. Influence of microRNA on the maintenance of human iron metabolism. *Nutrients* 2013;5:2611-2628.
157. Milward E, Johnstone D, Trinder D, Ramm G, Olynyk J. The nexus of iron and inflammation in hepcidin regulation: SMADs, STATs, and ECSIT. *Hepatology* 2007;45:253-256.
158. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Koliaraki V, et al. Serum hepcidin levels are related to the severity of liver histological lesions in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2010;17:800-806.
159. Fujita N, Sugimoto R, Takeo M, et al. Hepcidin expression in the liver: Relatively low level in patients with chronic hepatitis C. *Mol Med* 2007;13:97-104.
160. Miura K, Taura K, Kodama Y, Schnabl B, Brenner DA. Hepatitis C virus-induced oxidative stress suppresses hepcidin expression through increased histone deacetylase activity. *Hepatology* 2008;48:1420-1429.
161. Lyberopoulou A, Chachami G, Gatselis NK, et al. Low serum hepcidin in patients with autoimmune liver diseases. *PLoS One* 2015;10:e0135486.

162. Tan TC, Crawford DH, Franklin ME, et al. The serum hepcidin: Ferritin ratio is a potential biomarker for cirrhosis. *Liver Int* 2012;32:1391-1399.
163. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: A systematic review. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1585-1594.
164. Drakesmith H, Prentice AM. Hepcidin and the iron-infection axis. *Science* 2012;338:768-772.
165. Mao W, Hu Y, Lou Y, Chen Y, Zhang J. Abnormal serum iron markers in chronic hepatitis B virus infection may be because of liver injury. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:130-136.
166. Bruns T, Nuraldeen R, Mai M, et al. Low serum transferrin correlates with acute-on-chronic organ failure and indicates short-term mortality in decompensated cirrhosis. *Liver Int* 2017;37:232-241.
167. Lunova M, Trautwein C, Strnad P, Nahon P. Reply to: "Hepatic hepcidin expression is decreased in cirrhosis and HCC". *J Hepatol* 2015;62:979-980.
168. Nahon P, Sutton A, Rufat P, et al. Liver iron, HFE gene mutations, and hepatocellular carcinoma occurrence in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2008;134:102-110.
169. Nahon P, Nuraldeen R, Rufat P, Sutton A, Trautwein C, Strnad P. In alcoholic cirrhosis, low-serum hepcidin levels associate with poor long-term survival. *Liver Int* 2016;36:185-188.
170. Kato J, Kobune M, Nakamura T, et al. Normalization of elevated hepatic 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in chronic hepatitis C patients by phlebotomy and low iron diet. *Cancer Res* 2001;61:8697-8702.
171. Abraldes JG, Bosch J. The treatment of acute variceal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(Suppl 3):S312-S317.
172. Mathurin SA, Agüero AP, Dascani NA, et al. Anemia in hospitalized patients with cirrhosis: Prevalence, clinical relevance and predictive factors. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2009;39:103-111.
173. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:689-695.
174. Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, et al. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. *The New Italian*

- Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices (NIEC). *Gastroenterology* 2000;119:181-187.
175. Qureshi K, Al-Osaimi AM. Approach to the management of portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:835-847.
 176. McCormack TT, Sims J, Eyre-Brook I, et al. Gastric lesions in portal hypertension: Inflammatory gastritis or congestive gastropathy? *Gut* 1985;26:1226-1232.
 177. Kim MY, Choi H, Baik SK, et al. Portal hypertensive gastropathy: Correlation with portal hypertension and prognosis in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2010;55:3561-3567.
 178. Ohta M, Hashizume M, Higashi H, et al. Portal and gastric mucosal hemodynamics in cirrhotic patients with portal-hypertensive gastropathy. *Hepatology* 1994;20:1432-1436.
 179. Selinger CP, Ang YS. Gastric antral vascular ectasia (GAVE): An update on clinical presentation, pathophysiology and treatment. *Digestion* 2008;77:131-137.
 180. Quintero E, Pique JM, Bombi JA, et al. Gastric mucosal vascular ectasias causing bleeding in cirrhosis. A distinct entity associated with hypergastrinemia and low serum levels of pepsinogen I. *Gastroenterology* 1987;93:1054-1061.
 181. Spahr L, Villeneuve JP, Dufresne MP, et al. Gastric antral vascular in cirrhotic patients: Absence of relation with portal hypertension. *Gut* 1999;44:739-742.
 182. Siringo S, Bolondi L, Piscaglia F, et al. Peptic ulcer in patients with liver cirrhosis: A retrospective endoscopic and clinical study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:62-68.
 183. Loperfido S, Baldo V, Piovesana E, et al. Changing trends in acute upper-GI bleeding: A population-based study. *Gastrointest Endosc* 2009;70:212-224.
 184. Violi F, Ferro D. Clotting activation and hyperfibrinolysis in cirrhosis: Implication for bleeding and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:426-433.

185. Koulaouzidis A, Said E, Cottier R, Saeed AA. Soluble transferrin receptors and iron deficiency, a step beyond ferritin. A systematic review. *J Gastrointest Liver Dis* 2009;18:345-352.
186. Wish JB. Assessing iron status: Beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(Suppl 1):S4-S8.
187. Milić S, Mikolasević I, Radić M, Hauser G, Stimac D. Clinical utility of red cell distribution width in alcoholic and non-alcoholic liver cirrhosis. *Coll Antropol* 2011;35(Suppl 2):335-338.
188. Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH. Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:141-149.
189. Fishbane S, Maesaka JK. Iron management in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997;29:319-333.
190. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998;44:45-51.
191. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* 2010;116:4754-4761.
192. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-1023.
193. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. 1974. *Nutrition* 1992;8:443-447.
194. Nelson R, Chawla M, Connolly P, LaPorte J. Ferritin as an index of bone marrow iron stores. *South Med J* 1978;71:1482-1484.
195. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: An overview. *J Gen Intern Med* 1992;7:145-153.
196. Brown RD, Benfatto J, Gibson J, Kronenberg H. Red cell ferritin and iron stores in patients with chronic disease. *Eur J Haematol* 1988;40:136-141.
197. Isa L, Jean G, Silvani A, Arosio P, Taccagni GL. Evaluation of iron stores in patients with alcoholic liver disease: Role of red cell ferritin. *Acta Haematol* 1988;80:85-88.

198. Nagral A, Mehta AB, Gomes AT, et al. Serum soluble transferrin receptor in the diagnosis of iron deficiency in chronic liver disease. *Clin Lab Haematol* 1999;21:93-97.
199. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011;60:1309-1316.
200. Nadeem S, Shah S, Iqbal T, Iqbal Z, Hanif E. Serum transferrin receptor, serum ferritin and serum transferrin receptor-ferritin index in adults with iron deficiency anaemia. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2011;23:44-46.
201. Skikne BS, Punnonen K, Caldron PH, et al. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: A prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. *Am J Hematol* 2011;86:923-927.
202. Nairz M, Theurl I, Wolf D, Weiss G. Iron deficiency or anemia of inflammation?: Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation. *Wien Med Wochenschr* 2016;166:411-423.
203. Fuccio L, Zagari RM, Serrani M, et al. Endoscopic argon plasma coagulation for the treatment of gastric antral vascular ectasia-related bleeding in patients with liver cirrhosis. *Digestion* 2009;79:143-150.
204. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015;63:199-236.
205. Fatourou EM, Tsochatzis EA. Transfusion strategies in patients with cirrhosis: less is more. *Liver Int* 2016;36:503-504.
206. Fleming LW, Hopwood D, Shepherd AN, Stewart WK. Hepatic iron in dialysed patients given intravenous iron dextran. *J Clin Pathol* 1990;43:119-124.
207. Gokal R, Millard PR, Weatherall DJ, Callender ST, Ledingham JG, Oliver DO. Iron metabolism in haemodialysis patients. A study of the management of iron therapy and overload. *Q J Med* 1979;48:369-391.
208. Eschbach JW, Adamson JW. Iron overload in renal failure patients: Changes since the introduction of erythropoietin therapy. *Kidney Int Suppl* 1999;69:S35-S43.

209. Caramelo C, Ortiz A, Aguilera B, et al. Liver disease patterns in hemodialysis patients with antibodies to hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1993;22:822-828.
210. Paternostro R, Kapzan L, Mandorfer M, et al. Anemia and iron deficiency in compensated and decompensated cirrhosis: Prevalence and impact on clinical outcomes. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:1619-1627.
211. Gkamprela E, Deutsch M, Pectasides D. Iron deficiency anemia in chronic liver disease: etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Ann Gastroenterol* 2017;30:405-413.
212. Intragumtornchai T, Rojnukkarin P, Swasdikul D, Israsena S. The role of serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency anaemia in patients with liver cirrhosis. *J Intern Med* 1998;243:233-241.
213. Cirera I, Elizalde JI, Piqué JM, et al. Anemia worsens hyperdynamic circulation of patients with cirrhosis and portal hypertension. *Dig Dis Sci* 1997;42:1697-1702.
214. Denié C, Poynard T, Gadano A, et al. Influence of anemia on hemodynamic changes in patients with cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:29-33.
215. Lee WC, Lin HC, Hou MC, et al. Effect of anaemia on haemodynamics in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:370-375.
216. Hua R, Cao H, Wu ZY. Effects of hemoglobin concentration on hyperdynamic circulation associated with portal hypertension. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006;5:215-218.
217. Møller S, Hobolth L, Winkler C, Bendtsen F, Christensen E. Determinants of the hyperdynamic circulation and central hypovolaemia in cirrhosis. *Gut* 2011;60:1254-1259.
218. Scheiner B, Semmler G, Maurer F, et al. Prevalence of and risk factors for anaemia in patients with advanced chronic liver disease. *Liver Int* 2020;40:194-204.
219. Bothou C, Rüschenbaum S, Kubesch A, et al. Anemia and systemic inflammation rather than arterial circulatory dysfunction predict decompensation of liver cirrhosis. *J Clin Med* 2020;9:1263.

220. Bizid S, Yacoub H, Mohamed G, et al. Does anemia have a potential effect on type 2 hepatorenal syndrome? *Can J Gastroenterol Hepatol* 2020;2020:1134744.
221. Ren H, Li H, Deng G, et al. Severe anemia is associated with increased short-term and long-term mortality in patients hospitalized with cirrhosis. *Ann Hepatol* 2023;28:101147.
222. Rashidi-Alavijeh J, Nuruzade N, Frey A, et al. Implications of anaemia and response to anaemia treatment on outcomes in patients with cirrhosis. *JHEP Rep* 2023;5:100688.
223. Ballester-Clau R, Torres Vicente G, et al. Efficacy and safety of treatment with ferric carboxymaltose in patients with cirrhosis and gastrointestinal bleeding. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:128.
224. Tabish M, Agarwal S, Gopi S, et al. Randomized controlled trial of intravenous ferric carboxymaltose vs oral iron to treat iron deficiency anemia after variceal bleed in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2024;119:2061-2069.
225. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016;387:907-916.
226. Simbrunner B, Beer A, Wöran K, et al. Portal hypertensive gastropathy is associated with iron deficiency anemia. *Wien Klin Wochenschr* 2020;132:1-11.
227. Khatib MN, Sinha AP, Gaidhane S, et al. Effect of IV ferric carboxymaltose for moderate/severe anemia: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2024;11:1340158.
228. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, et al. Intravenous versus oral iron for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2308
229. Cirillo L, Somma C, Allinovi M, et al. Ferric carboxymaltose vs. ferrous sulfate for the treatment of anemia in advanced chronic kidney disease: an observational retrospective study and cost analysis. *Sci Rep* 2021;11:7463.
230. von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency in heart failure: an overview. *JACC Heart Fail* 2019;7:36-46.

231. Ferinject (ferric carboxymaltose): Summary of Product Characteristics (SmPC) (EMC). (<https://www.medicines.org.uk/emc/product/5910/smpc#gref>). Accessed January 24, 2024.
232. Pietrangelo A. Mechanisms of iron hepatotoxicity. *J Hepatol* 2016;65:226-227.
233. Cappellini MD, Motta I. Anemia in clinical practice-definition and classification: Does hemoglobin change with aging? *Semin Hematol* 2015;52:261–269.
234. Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, Tsochatzis E, Thomas DW; British Society for Haematology. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol* 2018;181:331-340.
235. Liu P, Hum J, Jou J, Scanlan RM, Scanlan RM, Shatzel J. Transfusion strategies in patients with cirrhosis. *Eur J Haematol* 2020;104:15-25.
236. Kalambokis GN, Chouliara N, Tsiakas I, et al. Impact of continued alcohol use on liver-related outcomes of alcohol-associated cirrhosis: a retrospective study of 440 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2024;36:89-96.
237. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al; FERGI Study Group. FERGIcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;141:846-853.
238. Chavan S, Rana P, Tripathi R, Tekur U. Comparison of efficacy and safety of iron polymaltose complex and ferrous ascorbate with ferrous sulphate in pregnant women with iron-deficiency anaemia. *Indian J Med Res* 2021;154:78-84.
239. Møller S, Bendtsen F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver Int* 2018;38:570-580.
240. Tanimura M, Dohi K, Fujimoto N, et al. Effect of anemia on cardiovascular hemodynamics, therapeutic strategy and clinical outcomes in patients with heart failure and hemodynamic congestion. *Circ J* 2017;81:1670-1677.

241. Anand IS, Chandrashekhar Y, Wander GS, Chawla LS. Endothelium-derived relaxing factor is important in mediating the high output state in chronic severe anemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1402-1407.
242. Casadevall M, Piqué JM, Cirera I, et al. Increased blood haemoglobin attenuates splanchnic vasodilatation in portal-hypertensive rats by nitric oxide inactivation. *Gastroenterology* 1996;110:1156-1165
243. Kim-Shapiro DB, Schechter AN, Gladwin MT. Unraveling the reactions of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin in physiology and therapeutics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:697-705.
244. Ni Z, Morcos S, Vaziri ND. Up-regulation of renal and vascular nitric oxide synthase in iron-deficiency anemia. *Kidney Int* 1997;52:195-201.
245. Elizalde JI, Moitinho E, García-Pagán JC, et al. Effects of increasing blood hemoglobin levels on systemic hemodynamics of acutely anemic cirrhotic patients. *J Hepatol* 1998;29:789-795.
246. Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC, et al; FAIR-HF Trial Investigators. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail* 2015;17:329-339.
247. Shah AA, Donovan K, Seeley C, et al. Risk of infection associated with administration of intravenous iron: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2133935.
248. Kwon JH, Kang R, Lee SM, et al. Effect of high-dose intravenous iron injection on hepatic function in a rat model of cirrhosis. *J Int Med Res* 2024;52:3000605241253733.