

V. MÁJNAP

Semmelweis Egyetem NET díszterem

Budapest, 2000. május 26.

9:30 Epeúti tumorok diagnosztikája és terápiája

dr. Keleti György, Szent László Kórház, Sebészeti Osztály

10:00 A histamin jelentősége a májműködés szabályozásában

prof. dr. Falus András, Semmelweis Egyetem Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

10:40 Új lehetőségek a chronicus B hepatitis kezelésében

dr. Telegdy László, Fővárosi Szent László Kórház, III. Belosztály

11:10 A chronicus C hepatitis kezelésének jelenlegi állása és jövője

prof. dr. Pár Alajos, Pécsi Orvostudományi Egyetem, I. Belklinika

12:00-13:00 Szünet, büfé, kiállítások

13:00 A hepaticus neuropathiák klinikuma, diagnosztikája és terápiája

dr. Kempler Péter, Semmelweis Egyetem I. sz. Belklinika

13:40 A máj és a szívbetegségek összefüggései

dr. Zámolyi Károly, Bajcsy-Zsilinszky Kórház, IV. Belosztály

14:30 A szív és májbetegségek összefüggései

dr. Nádházi Zoltán, Semmelweis Egyetem II. sz. Belklinika

15:00 Tesztvizsga (5 kreditpont)

Moderátorok: dr. Telegdy László

A tudományos konferenciához kiállítás csatlakozik. A kongresszus egyben kreditpontoszerző továbbképzés a háziorvosok részére.

Epeúti tumorok diagnosztikája és terápiája

Keleti György dr.

Fővárosi Szent László Kórház, Sebészeti Osztály

Budapest

Az epehólyag és epeúti tumorok tárgyalásának alapja, közös nyelve a többi gastrointestinalis malignomához hasonlóan a TNM rendszer. Az UICC/AJCC 1997-ben közreadott besorolása alapján az I-II. stádium korai tumornak minősül, a III. stádiumban megjelenik a nyirokcsomó pozitivitás, a IV/a. stádiumban a környező szervek nagykiterjedés direct tumor invaziója dominál, a IV/b. pedig a távoli metastasisok megjelenését jelöli.

Epehólyag rák

Az epehólyag rák tárgyalásakor a következő aktuális kérdések merülnek fel:

Milyen típusú resectiós műtétek ajánlatosak az epehólyag rák korai (St I-II) és előrehaladott (St III-IV) szakaszában?

Mi legyen a kezelés stratégiája epehólyag rák miatt besárgult beteg esetében?

Kell-e és mikor resecálni a ductus hepaticust?

Milyen palliatív beavatkozást preferáljunk, ha resectio nem jön szóba?

Világirodalmi adatok, de elsősorban japán szerzők munkássága alapján az epehólyag rák különböző stádiumaiban a következő műtétek ajánlottak:

T1 és T2 stádiumban, tehát korainak minősíthető epehólyag rák eseteiben, amennyiben nyirokcsomó metastasis nem észlelhető, cholecystectomy, májagyresectio és az első szint nyirokcsomóinak eltávolítása a választandó beavatkozás. A nyirokcsomók, valamint a ductus cysticus resectiós vonalának fagyasztásos szövettani vizsgálata alapján kell eldönteni, hogy a beavatkozás befejezhető vagy kiterjesztendő. Ilyenkor a ductus hepaticus resectiója, illetve a második szint nyirokcsomóinak dissectiója szükséges. Nehézség akkor van, ha sem prae-, sem intraoperative nem merül fel az epehólyag daganatos elváltozásának gyanúja és a valódi kórismét a pathologus állítja fel. Ilyenkor T1 stádiumban a reoperatio nem feltétlen kötelező. A döntés függ a daganat szövettani szerkezetétől és attól, hogy fellelhető-e daganatos nyirokcsomó a specimemben. Elkerülhetetlen azonban a reoperatio, ha a pathologus T2 stádiumú epehólyag tumort diagnosztizált.

T3 stádiumú tumor leggyakoribb műtete a centralis bisegmentectomia, T4 stádiumban pedig minden lehetséges nagyresectio megengedhető, úgymint a jobboldali hepatolobectomia, trisegmentectomia, hepatopancreatoduodenectomia. Az utóbbival távolkeleti szerzők nagyon jó túlélési eredményeket értek el az elmúlt évek közlései alapján. Korai stádiumban hazánkban Jakab professzor számolt be igen jó eredményekről jobboldali horizontális hemihepatectomia után, mely a 4/a,5,6 segmentek resectióját jelenti.

Korlátozottabbak a lehetőségek előrehaladott epehólyag rák azon eseteiben, mikor a daganatos propagatio a ligamentum hepatoduodenale felé kifejezett és a betegek icterusos állapotban kerülnek kórházba. A képalkotó vizsgálatok alapján, amennyiben mindkét májleány érintett, csak palliatio jöhet szóba. Ha csak a jobb leány infiltrált, MR cholangiographia vagy ERC a választandó vizsgálat. Műtéti exploratio irányába akkor folytathatjuk a vizsgálatokat, ha csak a jobb ductus hepaticus infiltrált. Ezt követő angiographia alapján, ha a nagyerek tumormentesek, vagy csak a jobb a. hepatica érintett, akkor és csakis akkor javasolt a műtéti exploratio.

1988-1997 között a Szent László Kórház sebészeti osztályán 2300 beteget kezeltünk elzáródásos sárgaság miatt. Betegeink 62,2%-ában daganat okozta az icterust, 516 esetben epehólyag és 170 esetben epeúti tumor. Klatskin-tumor 111, az extrahepaticus epeutak középső és alsó harmadának tumora 59 esetben volt kórismézhető. Epehólyag daganat eseteiben a resecabilitás mindössze 5,4%, amelybe a már fentiekben tárgyalt egyszeri cholecystectomy is besoroltatott. Lényegesen magasabb a resecabilitás anyagunkban epeúti tumoroknál, ahol Klatskin daganat eseteiben eléri a 25,2%-ot. Epehólyag daganat miatt végzett műtéti eredményeink igen szerények. Mindössze 6 beteg élt 5 évet a műtétet követően I-II. stádiumban. Előrehaladott daganatos esetekben nem volt 5 éves túlélésünk. 6 esetben végzett nagyresectio eredményei is szegényesnek bizonyultak, medián túlélésük nem sokkal haladta meg a palliatio utániakat.

Epeút daganat

Anyagunkban az extrahepaticus epeutak daganatának 65,3%-a a proximalis, 34,7%-a pedig a középső és alsó harmadra lokalizálódott. A ductus hepaticus elsődleges epeúti daganata egyik első leírójáról Klatskin-tumor néven vált ismertté a nemzetközi irodalomban. Tárgyalásakor a következő kérdések merülnek fel napjainkban:

Resectio vagy palliatív beavatkozás a választandó megoldás?

Milyen típusú resectiót végezzünk különös tekintettel a Bismuth Corlette II-III. stádium eseteiben?

Szükséges-e praeeoperatív drainage, javítja-e a resectiók műtétek eredményeit?

Előrehaladott esetben milyen palliatiót válasszunk?

A tárgyalt időszakban összesen 111 beteget kezeltünk Klatskin tumorról osztályunkon. 68 beteget percutan vagy műtéti úton stenteltünk, 15 esetben nagy dózisú belső sugárkezelést alkalmaztunk. Applikátorként minden esetben percutan bevezetett Ring-katéter szolgált, a sugárforrás Co-60 drót volt, melynek segítségével 24 óra alatt 50 Gr. került leadásra 0,5 cm-re a sugárforrástól.

28 esetben sikerült resecálni a tumort, amely 25,2% resecabilitási aránynak felel meg a tárgyalt időszakban. A továbbiakban resecált eseteink adatait kívánom ismertetni, illetve összehasonlítani a resectiós és palliatív kezelés utáni túlélést.

Közismert, hogy a fent említett felosztás szerint I. stádiumba azok a betegek tartoznak, kiknek tumora a ductus hepaticus communison alakul ki, proximalis széle eléri a primaer confluens, de a két rendszert egymástól nem választja el. II. stádiumban a daganat elválasztja egymástól a jobb és bal ductus hepaticust, azok direct kontrasztanyag feltöltés alkalmával csak izoláltköven ábrázolhatók. Jobb vagy baloldalon az intrahepaticus másodlagos epeútoszlást eléri a III/a, illetve III/b stádiumú tumor, míg a IV. stádiumban mindkét leány kiterjedten infiltrált. Ebben a stádiumban curatív resectio csak májtransplantációval érhető el.

Centralis bisegmentectomiát, azaz a 4/b,5 és lobus caudatus eltávolítását 10 esetben, valamely oldali lobectomiát centrum resectióval kombinálva 15 esetben végeztünk. Az összes szövettanilag feldolgozott proximalis resecált epeút száma 98 volt. Szövődmény 32,1%-ban fordult elő. Egyik legsúlyosabb közülük a cholangitis és a következményes májtályog, melyet minden esetben a műtét megelőző sorozatos endoscopos interventio eredményeként könnyelhetünk el. Egy beteget a gyulladásos folyamat mellett kialakult májelégtelenség, egyet pedig anastomosis elégtelenség következtében kialakult biliaris peritonitis miatt vesztettünk el a közvetlen postoperatív időszakban.

A 28 resectióból 9 esetben volt a resectio curatív. Négy beteg él jelenleg is, ebből 3 beteg 5 éven túl. Mindhárom esetében 5 mm-nél hosszabb volt a távolság a resectiós vonal és a tumor között a specimen feldolgozása során. A nemzetközi irodalom újabban nagy jelentőséget tulajdonít ennek az 5 mm-nek és a curatív resectio alapvető feltételének minősíti. A többi beteg halálát egy kivétellel daganat recidiva okozta.

A 28 resectiós műtét után a median túlélés 21 hónap volt, az 1, 2, 3 éves túlélés 75%, 35,7%, 22%-nak bizonyult. Betegeink 10,7%-a túlélte az öt évet.

Mindezek alapján a feltett kérdésekre a következő válaszokat adhatjuk:

Feltétlen resectio a választandó műtét. Addig a beteget palliatív célzattal stentelni nem szabad, amíg el nem dől az operabilitás kérdése.

A világirodalmi adatok és saját tapasztalatunk alapján úgy tűnik, a hepatolectomia+centralis resectio+lobus caudatus resectio a választandó műtét típus.

Csak a korrekt és minden elzáródott epeutat szövődménymentesen drainálni képes multiplex, UH vezérelte percutan transhepaticus drainage segítheti a műtétet végző orvoscsoport munkáját. Az elzáródás fölé nagymennyiségű kontrasztanyagot juttatni effectív drainage nélkül nem szabad. Mindenképpen kerülendő a sorozatos endoscopos interventio. A műtét eredményeket leginkább a cholangitis és a következményes májtályog rontja. Saját gyakorlatunk az, hogy az intubált betegnél közvetlenül a műtét megelőzően a műtőasztalon végezzük el a PTC-t mely feltétlen szükséges a korrekt műtét megtervezéséhez. Ha nincs a betegnek 400 mg%-nál magasabb serum bilirubin értéke és cholangitise a műtétet megelőzően, a beteget nem draináljuk.

Irresecabilis esetben feltétlen nem sebészi palliatio javasolt, első lépésként az endoscopoc stentelést preferáljuk.

A histamin jelentősége a májműködés szabályozásában

Falus András prof. dr.

Semmelweis Egyetem Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

Budapest

A máj működésének egyik legfontosabb megnyilvánulása az acdiut fázis reakció. Ennek során a szervezetet érő behatások átmenetileg megváltoztatják a máj fehérje szintézisét.

A folyamatot elsősorban cytokinek és receptoraik kölcsönhatása szabályozza. Mivel a histamin jelentős és többoldalú kapcsolatban áll a cytokinhálózattal és paracrin hatásai révén maga is cyto-

ként működik, ezen általános jelentőségű mediátor szerepet kap a hepaticus acut fázis válasz szabályozásában.

Az előadás az acut fázis reakció molekuláris és immunológiai szabályozását, a histamin és a gyulladásos cytokinek kapcsolatát foglalja össze, illetve bemutat egy in vivo genetikai modellt, amelyben a histamin szerepe a máj működésében közvetlenül is vizsgálható.

Újabb lehetőségek és kihívások a hepatitis b kezelésében

Telegdy László dr.

Fővárosi Szent László Kórház, III. Belosztály

Budapest

A hepatitis B világszerte az egyik leggyakoribb fertőző betegség: a WHO 350 millióra becsüli a chronicus fertőzöttek számát és évente 1 millióan halnak meg a B-vírus okozta cirrhosisban, hepatocellularis carcinomában és májelégtelenségben. Magyarországon a praevaletia 0,5-1%, ez alacsony ugyan, de ötven-százezer fertőzöttet jelent, évi 1500-3000 halált. Évi mintegy 600 acut B-hepatitis fordul elő, évente kb. 1500 új fertőzéssel kell számolni.

A kezelés a fertőző források megszüntetésén kívül két gyógyíthatatlan betegség, a cirrhosis és a májrák praeventióját is jelenti. Az interferon-alpha gátolja a vírus-replicációt és a T-immunocyták aktiválása révén a fertőzött sejtek cytolysisét okozza, a vírus clearance ára a fertőzött májsejtek elpusztítása. 6 hónapos kezelés után a tartós remissio mintegy 40%. Jól reagálnak a felnőttkorban acquirált infectiók, magas GPT-vel és alacsony virustiterrel járó esetek, a nők. Rosszul reagálók: immuncompromittált betegek, gyermekkori infectiók, normális GPT, magas virustiter (hordozók), szervtransplantáltak, a kialakult cirrhosis, májcarcinoma, e-antigén inegatív esetek, akik leginkább rászorulnának a vírus eliminációjára.

Utóbbiak különös kihívást jelentenek. A pre-core mutans v. e-minus variáns vírus (HBsAg pozitív, e-negatív, anti-e pozitív, HBV DNA pozitív) éppúgy replicálódik, mint az e-pozitív vad vírus, de elvesztette e-antigén-termelő képességét. E 20 éve még csak ritkán előforduló mutans ma már annyira elterjedt, hogy az európai chronicus B-hepatitisek 30%-a, az ázsiaiak 40-50%-a, a Mediterraneumban 90%-a e-negatív. Az e-ag pozitivitás tehát ma már nem tekinthető a vírusreplicatio (és a fertőzőképesség) kritériumának. A mutans vírus okozta B-hepatitis gyakori fellángolásokkal biztosan cirrhosisba progrediál, és kevésbé reagál interferonra, mint a „vad” variáns.

A májtransplantatio lehetősége a B-cirrhosis végstádiumában korlátozott: a graft 100%-ban újra fertőződik, 50%-ban rapid cirrhosis vezet 3 éven belül a graft elvesztéséhez. A specifikus immunglobulin (HBIG) ezt csak az esetek felében képes kivédeni, ára mintegy 50,000 USD/év (14 millió Ft). Az interferon ellenjavallt (kilökődést okoz).

Új lehetőség a nucleosid analógok bevezetése: ezek specifikusan gátolják a virális DNS polymerasét, és a születő DNS láncba beépülve lánc-terminátorként működnek. A nucleosid analógok új generációja már nem interferál a gazdaszervezet nucleinsav synthesisével, így nem toxicusak. Hatékonyan megszüntetik a vírusreplicációt, maga a genom azonban életben marad a májsejt nucleusában, és a kezelés abbahagyásakor relapsus léphet fel, mely adott esetben (pl. cirrhosisban) végzetes lehet. A lamivudin hatására a HBV DNA 100%-ban

eltűnik, ezt 72%-ban a szöveti aktivitás megszűnése, a GPT tartós normaós mlizálódása kíséri. A kezelés megszakításakor a replicatio általában újra kezdődik, a kezelés optimális tartama még nem ismert, biztos, hogy legalább egy év, klinikai relapsus esetén életfontos a kezelés folytatása.

A lamivudin (és a többi, még vizsgálat alatt álló nucleosid analóg, a lobucavir, az adenofir dipivoxil) hatása nem függ a kezdeti virustitertől, az immunrendszer állapotától, az életkortól, a nemtől, a fertőzés fennállásának idejétől, a cirrhosis jelenlététől, a GPT nagyságától. Így azok a betegek is kezelhetővé válnak, akiknél az interferon ellenjavallt vagy

hatástalan volt. Áttörést fog jelenteni a májtransplantatio területén: a transplantatio előtt 8 hétig adott és a műtét után fenntartó adagban (napi 100 mg) folytatott lamivudin kezelés a relapsus rátát 18%-ra, rövid perioperatív HBIG kezeléssel kombinálva 5% alá csökkenti, ára pedig a HBIG árának töredéke (1200 USD/év, kb. 300 ezer Ft). Az eddig halálra ítélt végstádiumú B-cirrhosisos betegek előtt a reális gyógyulás lehetősége fog megnatos yílni.

A herpesvirusra használt famciclovir szintén erőteljes B-virus inhibitor, de a hatása csak átmeneti és gyakori a resistentia kialakulásséa.

A lamivudin hazánkban is törzskönyvezésre került, a kezelést csak akkor szabad megkezdeni, ha a legalább egy éves folyamatos kezelés, ill. relapsus esetén az újrakezdés lehetősége biztosított. Az interferent, első lépéon térítésmentesen, különkeret terhére hozzáférhető, a betegség diagnosztikájában és kezelésében jártas hepatológus, infektológus szakorvosok számára, a C-hepatitishez hasonlóan. Tekintettel a betegség gyorsabb progressziójára és epidemiológiai jelentőségére, a keretet felügyelő szakmai bizottság a B-hepatitis kezelésére a gyógyszerert soronkívuil biztosítja.

A chronicus c hepatitis terápiájának kérdései

Pár Alajos prof. dr.

POTE, I. Belklinika

Pécs

A hepatitis C vírus (HCV) a korábban non-A, non-B hepatitisnek nevezett májbetegség kórokozója. A HCV infectio az esetek 80%-ában chronicussá válik, tünetmentes (normális transaminase értékkel járó) vírushordozó állapot, vagy idült hepatitis lehet a következmény, ami cirrhos isba, majd (15-25 év alatt) hepatocellularis carcinomába progrediálhat. Ma világszerte 150-170 millióra becsülik a HCV-fertőzöttek számát, Magyarországon a népesség kb. 1%-a HCV-pozitív. A HCV infectio praeventiója megoldatlan, amíg nem sikerül HCV elleni vaccina előállítás, ugyanakkor a chronicus C hepatitis spontán gyógyulására kicsi az esély (1-2%?). Ezért nagy jelentőségű a HCV fertőzés antivirális terápiája.

A chronicus C hepatitis kezelésére az interferonok (IFN) képviselik az első és általánosan elfogadott terápiás lehetőséget. Ezek immunmoduláns, antivirális és antiproliferatív hatású glycoproteinek, amelyeket a vírus-fertőzés hatására a szervezet különböző sejtjei (leukocyták, fibroblastok, immunocyták) termelnek. IFN-ok géntechnológiai úton is előállíthatók és széles körben alkalmazást nyertek vérbetegségekre, daganatos betegségekben és vírushepatitisekben.

A 80-as évek végétől több ezer chronicus C hepatitises beteget kezeltek IFN-nal. Nyilvánvalóvá vált, hogy a fél-egy éves IFN terápia az esetek kb. felében a transaminasék normalizálódását, a serum HCV-RNS átmeneti negatívvá válását eredményezheti, azonban ezt követően gyakoriak a relapsusok, és így végül is az IFN-kezelés csak mintegy 15-20%-ban vezet tartós gyógyuláshoz.

Az utolsó néhány évben e téren jelentős áttörést hozott az IFN kombinálása a synthetic nucleosid analóg antivirális szerrel, a ribavirinnel.

Több kontroll csoportos, multicentrikus klinikai vizsgálat eredménye igazolta, hogy az IFN+ribavirin a tartós remissiók arányát 40% fölé emelheti. Ezért újabban ha a ribavirin nem kontraindikált már az első kezelésként is ezt a kombinált terápiát javasolják.

Indokolt a chronicus C hepatitis antivirális kezelése

1.) ha igazolható a fennálló HCV fertőzés (anti-HCV+HCV-RNS pozitivitás),

2.) ha a serum transaminase (GPT) érték 6 hónapon át ismételten (3x) magasabb, mint a normális felső határérték kétszerese (általában 100 E felett) és

3.) ha a májbiopszia szövettani lelete bizonyítja az aktív chronicus hepatitiszt.

A ribavirinnel kombinált IFN kezelés indokolt előzően IFN-nal hatásosan kezelt (remissióba jutott), de később relapsust mutató chronicus C hepatitisben.

A kombinált kezelés esetén az IFN dózisa hetente 3x3 ME (s.c. injekció), a ribavirin adagja p.o. 1000-1200 mg naponta, időtartam: 6-12 hónap.

Amennyiben 6 hónap kombinált terápiára a GPT nem normalizálódik, és a HCV-RNS nem válik negatívvá, a kezelés hatástalannak tekinthető.

A ribavirin mellékhatásai: haemolyticus anaemia, hyperuricaemia.

Ha a ribavirin kontraindikált, a monoterapiát nagyobb dózis IFN-nal javasolják. (Ennek egyik formája lehet a kezelés első hónapjában naponta adott 5 ME IFN, amit hetente 3x5 ME adása követ összesen 12 hónapon át.)

Ha az IFN monoterápia nem eredményezi 3 hónap után a transaminase normalizálódását és a HCV-RNS negatívvá válását, a kezelés abbahagyandó.

Az IFN mellékhatásai: láz, cytopenia, depressio, autoimmun reakciók.

Az IFN-ra várhatóan jól reagálnak: a 40 év alatti betegek, a nők, minél rövidebb betegségstartam (<2 év) esetén, ha a májban még nincs fibrosis, ha serum HCV titere nem magas (<2,0 ME/ml) és ha nem HCV 1b genotípusú a kórokozó.

Kontraindikált az IFN terápia: psychosis, depressio, convulsiók, alkoholizmus, cytopenia (fvs 3000, thrombocytá <50.000, anaemia) decompensált cirrhosis, légzési, keringési elégtelenség, hypertonia, veseelégtelenség, nem kontrollált diabetes, terhesség, lactatio, autoimmun betegség (hyperthyreosis!) esetén.

Ribavirin ellenjavallt anaemia, haemoglobinopathia, végstádiumú vesebetegség, coronariasclerosis, súlyos hypertonia esetén.

Magyarországon 1992 óta 16 akkreditált hepatológiai centrumban több mint kétezer chronicus C hepatitiszes beteget kezeltek interferonnal. Az eredmények megfelelnek a nemzetközi adatoknak.

A chronicus C hepatitis hatékony terápiája bizonyítottan a hepatocellularis carcinoma kockázatának csökkentését is szolgálja.

A hepaticus neuropathiák klinikuma, diagnosztikája és terápiája

Kempler Péter dr. med habil

Semmelweis Egyetem, ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinika

Budapest

A hepaticus neuropathiák klinikai és prognosztikus jelentőségét napjainkban kezdjük felismerni. A peripheriás neuropathia leggyakoribb formája a distalis, szimmetrikus sensomotoros polyneuropathia, mely általában kifejezettebben érinti az alsó végtagokat. A sensoros tünetek sorában típusos esetben bizsergés, zsibbadás, fonákérzés, hangyamászás-szerű érzés jelentkezik, a panaszok általában nyugalomban, illetve éjszaka súlyosabbak. A motoros érintettség gyakran a végtagok kisizmainak atrophijával kezdődik, gyengeséghez, a finom mozgások beszűküléséhez vezethet. Az alsó végtagi motoros károsodás akár teljes mozgásképtelenséget is okozhat. Igen gyakori eset, hogy a cirrhon osisos beteg nem önmagában a májbetegség miatt, hanem a szövödményként jelentkező súlyos motoros neuropathia miatt képtelen felállni.

Az autonom neuropathia (AN) csaknem valamennyi szervrendszert érintheti, a szerteágazó tünetegyüttesen belül kiemelkedő a keringési rendszer károsodásának jelentősége. Saját vizsgálataim során azokban az alkoholt fogyasztó betegekben, akikben idült májbetegség még nem alakult ki, az AN v és antiproliszonlag enyhébb fokú volt, kifejezett parasymphicus neuropathia a 36 közül egy, symphicus funkciózavar 4 betegben volt észlelhető. Alkoholos steatosiban a mérsékelt és a kifejezett parasymphicus AN előfordulása csaknem megegyezett, symphicus károsodás a betegek felében fordult elő. Alkoholos cirrhosis fennállása esetén a kifejezett PS-AN gyakorisága kétszerese volt a mérsékeltfokú károsodásának és a symphicus AN is e betegekben volt a leggyakoribb. Számottevő mértékű parasymphicus és symphicus károsodást mutattam ki nem alkoholos eredetű idős IFN telt májbetegségben (primaer biliaris cirrhosisban, HBsAg-pozitív idült májbetegségben, anti-HCV-pozitív chronicus májbetegségben szenvedőkben is). Az eredmények azt igazolják, hogy az idült májbetegség az autonomegy 15-2m neuropathia önálló kóroki tényezője.

1992-ben és 1994-ben megjelent adatok igazolták, hogy a szövödményként jelen levő cardiovascularis AN mind idült májbetegségben szenvedőkben, mind pedig cukorbetegben egyaránt ötszörösére emeli a betegek halálozását. A kedvezőtlen prognózist magyarázó potenciális okok sorában a fájdalomtalan szívinfartus és a multicekeringés- és légzés leállása mellett elsősorban a major ritmuszavarok szerepelnek. A magasabb fokú kamrai ritmuszavarok, kamrai tachycardia, kamrafibrillatio jelentkezésében egyéb okok mellett szerepet tulajdonirapiát jatanak a QT távolság megnyúlásának is. Saját vizsgálataink során az AN súlyossága és a korrigált QT távolság megnyúlása között mind cukorbetegben, mind pedig idült májbetegségben szenvedőkben egyértelmű szignifikáns összefüggést mutattunk ki. A cardiovascularis AN részjelenségeként jelentkezhet a coronaria ischaemia és infartus

atípusos, vagy fájdalomtalan formában való előfordulása. A fájdalomtalan infarctus kiemelt gyakorlatizitivitá jelentőségű szövödmény: felismerése nehezebb, az esetek többségében hosszabb időt is vesz igénybe, emiatt a prognózis még kedvezőtlenebbé válik. Nem magyarázható rapid balkamra elégtelenség, tüdőoedema, hány

ás, hirtelen vérnyomásesés, collapsus háttérben mindig érdemes gondolni infarctus lehetőségére is. Nemcsak az infarctus, hanem a coronaria ischaemia atípusos vagy tünetmentes előfordulása is gyakoribb AN fennállása esetén átfogó vizsgálatok eredményei e tekintetben is elsősorban cukorbetegekben állnak rendelkezésre. Ritka, súlyos szövödményként AN fennállása esetén (gyakran a peri- vagy postoperatív szakban) a keringés és légzés leállása következhet be. Elsősorban e súlyos szövödmények a felelősek az AN követéses vizsgálatok során is igazolt rossz prognózisiriáért. Egyre több közvetlen összefüggést fedeztek föl az autonom neuropathia és a tisztázatlan eredetű, hirtelen halálesetek között. A cardiovascularis AN egyik legelső tünete a nyugalmi tachycardia, mely elsősorbanx parasympathicus károsodás következménye. Az AN részjelenségeként megváltozik a szívfrekvencia és a vérnyomás physiologiás circadian ritmusa és gyakran észlelhető orthostaticus hypotonia.

Az autonom neuropathia cukorbetegekben a szervezet egészét érintő egyéb szervi manifestációra vonatkozó vizsgálati adatok májbetegekben alig állnak rendelkezésre. Az epehólyag súlyos esetben atoniáig fokozódó motilitaszavara cukorbetegekben cholelithiasis gyakoribb előfordulásához vezet. Az epekőbetegség idült májbetegségeken szenvedőkben is gyakoribb, lehetséges, hogy _ennek is az AN a magyarázata. Elképzelhető, hogy a májbetegségeken igen gyakori általános tünetek: étvágytalanság, hányinger, hányás jelentkezésében is szerepe van a gastrointestinalis tractus AN következtében kialakuló motilitaszavarainak. Obstipatio háttérben is állhat az AN okozta motilitascsökkenés. A fájdalomtalan infarctushoz hasonlóan az AN részjelenségeként acut hasi kórképek lezajlása is fájdalomtalan vagy atípusos lehet.

A neuropathia diagnosztikájában napjainkban is alapvető fontosságú a tünetek értékelése. A neuropathia physicalis jeleit neurológiai vizsgálat alapján értékeljük, a leglényegesebb eltérések a következők lehetnek: az Achilles és patella reflexek kiesése, a végtagokon típusosan harisnya és kesztyű eloszlású, valamint a sternum középvezonájának megfelelő hypaesthesia, ill. érzéskiesés, a lábon trophicus fekélyek előfordulása. Egyszerű, gyors non-invasiv módszer a vibratio-érzet vizsgálata kalibrált hangvilla segítségével. A cardiovascularis autonom reflexesztek közül a mély légzést, a felállást és a Valsalva-manőver elvégzését kísérő szívfrekvenciaváltozások vizsgálata elsősorban a parasympathicus, míg a tartós kézizomfeszítést kísérő, valamint a felállást követő vérnyomásvá ltozások vizsgálata döntően a sympathicus károsodás vizsgálatára alkalmas. A leggyorsabb és szerencsés módon egyben a legérzékenyebb módszer a mély légzéssel összefüggő frekvencia változások vizsgálata. A másibocya <50.k könnyen elvégezhető teszt az orthostaticus hypotonia vizsgálata.

A májbetegek többségében észlelhető neuropathiának természetesen terápiás vonzata is van. Az alkoholizmussal összefüggő idegbántalmak kezelésében a leavagfontosabb tényező az alkohol absztinencia, mely önmagában is a neuropathiával összefüggő panaszok regressióját eredményezheti. Magának a májbetegség kezelésének a neuropathiára kifejtett hatását az eddigiekben nem értékelték. A nem alkoholos eredetű idült májbetegségeken közül a legszámottevőbb mértékű neuropathia primaer biliaris cirrhosisban mutatható iseski, logikus lenne az ursodesoxycholsav terápia ezirányú hatásának vizsgálata. A sok esetben hiányos táplálkozás részjelenségeként e betegekben többnyire B-vitaminhiány elsősorban

thiaminhiány is előfordul. A különböző B-vitaminokat, leginkább a thiamint már évtizedek óta használják a diabeteses és alkoholos neuropathia kezelésében, de eddigi alkalmazásuk nem nevezhető egyértelműen hatásosnak. Ennek egyik oka, hogy a ővízoldékony thiamin felszívódása limitált, a bevitt thiamin mennyiségének emelésével párhuzamosan a felszívódó thiamin részaránya csökken; májbetegekben a felszívódás a gastrointestinalis eltérések miatt még bizonytalanabb. A zsírolékony benfotiamin felszívódása magasabb dózisok esetén is arányos a bevitt mennyiséggel. Bitsch összehasonlító vizsgálatai alapján 40 mg benfotiaminnak a koncentráció-idő görbe alatti területtel jellemzett biológiai hatékonysága szignifikánsan meghaladja 100 mg hagyományos thiamin-mononitratét. A megbízhatóbb felszívódás melső véllett a benfotiamin fő előnye, hogy lipidoldékony vegyület révén lényegesen jobban áthatol a vér-neuron gáton, és ezt követően intracellularisan is gyorsabban alakul át thiamin-pyrophosphattá, mely a különböző thiaminképződerivatumok hatékony metabolitja.

Benfotiamint, cyanocobalamint és pyridoxint tartalmazó kombinált készítményt (Milgamma N) alkalmaztak abban a hazai tanulmányban is, melyben diabeteses, valamint alkoholos neuropathia-ban szenvedő betegeket vizsgáltak. Egy, a Milgamma N kezelés hatékonyságát cukorbetegekben értékelő vizsgálat eredményéhez hasonlóan a fájdalom csökkenése és a vibratio érzet szignifikáns javulása már három hét beteg elteltével dokumentálható volt. Potenciális új oki kezelési lehetőség lehet az egyébként hepatoprotectivumként is alkalmazott antioxidáns hatású alpha-liponsav (thioctsav), melynek hatékonysága cukorbetegekben mind a peripheriás, mind az autonóm neuropathia esetében bizonyított.

A cardiomyopathia az alkoholos eredetű májcirrhosis gyakori szövődésének. Dilatativ típusú, a systolés pumpafunkció súlyos károsodásával járó congestiv szívelégtelenségről van szó, melynek prognózisa igen rossz. A halálokok sorában a keringési elégtelenség mellett gyakran szerepel major ritmuszavar is. E kórkép pathomechanismusában is igen fontos szerepe van a thiaminhiánynak. A sok esetben szükségessé váló nagy dózisú Furosemid kezelés a thiaminhiányt tovább súlyosbítja. Érdemes ezzel kapcsolatban megemlíteni, hogy nemrégiben congestiv szívelégtelenségben szenvedő, nagy dózisú Furosemid kezelésben részesülő betegekben thiamin farmakológiai dózisban történt adását követően a pumpafunkció jelentős javulását észlelték. Per os alkalmazás esetén ez esetekben is a zsírolékony készítménytől várható kedvező hatás.

A hyperkineticus keringés vizsgálata májcirrhosisban az utóbbi években került a tudományos érdeklődés homlokterébe. A hyperdinamicus állapotot alacsony systemás vascularis rezisztencia, az emelkedett systolés volumen és az ugyancsak emelkedéhezett szívfrekvencia következtében emelkedett perctérfogat és ily módon emelkedett plasmavolumen jellemzi. Kialakulásának pontos mechanizmusa nem tisztázott, az utóbbi években magyarázatként a vasodilatációs elmélet keátterült előtérbe. Ugyanakkor a folyamatban feltehetően meghatározó

szerepet játszó peripheriás vasodilatatio pontos oka továbbra sem tisztázott. Bár kétségtelen, hogy a májcirrhosishoz csatlakozó hyperkineticus állapo az t esetén a splanchnicus keringés fokozódása áll előtérben, hangsúlyozni kell, hogy a systemás keringés fokozódásáról van szó. Éppen ennek alapján vethető fel hypotheticusan az autonóm neuropathia potenciális kóroegyk ki szerepe a hyperdinamicus keringés létrejöttében. Ennek értelmében a vasodilatatio egyik lehetséges oka az arteriovenosus shuntkeringés a szívfokozódása lenne sympathicus neuropathia következtében. Ugyanakkor a parasympathicus károsodás

következtében létrejövő tachycardia hozzájárulhat a tüdő-, bőr- és izomkeringés ugyancsak kimutatható fokozódásához.

A szív és májbetegségek összefüggései

Zámolyi Károly dr.

Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Kardiológiai Osztály

Budapest

A primær májbetegségeken kívül a klinikus gyakran találkozik systemás betegségek okozta vascularis rendellenességekkel a májban. Ezek közül a legfontosabbak és a leggyakoribbak a keringési elégtelenséghez társuló metegájelváltozások. Ezek gyakran differenciáldiagnosztikus problémát jelentenek.

Fontos elkülöníteni az acut szívelégtelenséghez, súlyos hypoxiát okozó hypotensióhoz és chronicus szívelégtelenséghez társuló elváltosökkenézásokat. Acut, passzív pangás esetén a máj megnagyobbodik, a Glisson tok feszülése miatt érzékeny lesz és a beteg jobb bordaív alatti fájdalomról számol be. Legtöbbször acut jobbszívfél elégtelenség esetén észleljük, gyakran látjuk magas kamrafrekvenciával járó pitvarfibrillatio, jobb kamrai infarctus, bármilyen okból bekövetkező hirtelen megnövekedett atekrt. pulmonalis jobb kamra nyomás esetén. A serum bilirubin szint (direkt és indirect egyaránt) általában csak enyhén emelkedik, ez vonatkozik a SGOT emelkedésre is. Ezzel szemben a súlyos systemás hypotensióhoz és keszársuló máj hypoperfusio esetén („ischaemiás hepatitis”, „shockmáj”) acut hepatocellularis necrosis jelentkezik, emiatt a transaminase emelkedés igen kifejezett lehet a normális felső határának tízszeresét is elérheti la amely acut virus hepatitis képét utánozhatja. Ilyenkor az alkalikus phosphatase szint is megemelkedhet. Acut pangásos máj esetén a serum albumin szint és a prothrombin idő általában normális, de shockmáj esetén kórossá válhat. A kóros májfunkciós értékek általában 10 Hgmm feletti jobb pitvari nyomás és 1,5 l/perc/mthi2-es szívindex esetén jelentkeznek, a szívelégtelenség megfelelő kezelése esetén aránylag gyorsan normalizálódnak. A hiszövettani vizsgálat a centralis zónában májsejt elhalást és pangást mutat, a gyulladásos reakció általában mérsékelt és a máj szerkezete megtartott. Enyhe jobbszívfél elégtelenség esetén a jugularis venás nyomás nyugalomban normális lehet, de kóros szintre emelkedhet a máj jobb felső quadransának a compressiója során, amit hepatojugularis refluxnak nevezünk.cia A máj jobb felső quadransát erősen, fokozatosan és legalább egy percig kell comprimálni, aminek során a jugularis vena kitágul. A jelenség magyarázata az, hogy a máj nyomásával átmenetileg megnőtt venás beáramlást a jo bbszívfél nem tudja fogadni. A pozitív hepatojugularis reflux segít elkülöníteni a szívelégtelenség okozta májnagyobbodást az egyéb eredettől. Tricuspidalis regurgitatio esetén a jobb pitvari „v” hullám áttevdődik a májrja, ami systole során pulsál. Praesystolés pulsatiót a megnagyobbodott jobb pitvar „a” hulláma okozza, amely tricuspidalis stenosis, constrictiv pericarditis és restrictiv cardiomyopathia esetén fordul elő.

Hosszú ideje fennálló jobbszívfél elégtelenség esetén a máj megnagyobbodik, tömötté válik, tapintásra nem érzékeny. Metszlapjának szerezsendióra emlékeztető rajzolatát a pangó

centralis zónák sötét foltjai adják, tarkítva a világos néha elzsírosodott periportal zónákkal. A fibrosis gyakori, a cirrhosis azonban ritka. Oesophagus varix vérzés ritka, ascites kialakulhat és hepaticus encephalopathia is felléphet.

Constrictiv pericarditis esetén a fibrosis és calcificatio következtében megvastagodik a pericardium visceralis és parietalis lemeze, ezek összenőnek és akadályozzák a szív normális diastolés telődését. A hegesedés legtöbbször szimmetrikus és mind a négy szívüreget érinti, de lehet részleges is. A diagnózis rendszerint nehéz, mert lassan, szinte észrevétlenül alakul ki. Legtöbbször acut pericarditissal kezdődik, pericardialis folyadékkal, ami fibrint tartalmaz. Később a subacut stádiumban a folyadék felszívódik, majd megindul a fibroticus folyamat, aminek következtében a pericardialis rés eltűnik. Az okok között korábban a tuberculosis állt az első helyen,

mostanában leggyakrabban az idiopathiás, irradiációs és műtét utáni formákkal találkozunk. Neteoplasma, kötőszöveti betegség, uraemia is állhat a háttérben. Hasonlóan a pericardialis tamponadhoz, az intrapleurális nyomás rosszul tud áttevődni a szívre a megvastagodott pericardium miatt. Az intracardialis és árosointrathoracalis nyomás dissociációja következik be, ez a diastolés nyomás leemelkedéséhez és mind a négy szívüregben való kiegyenlítéséhez vezet. A korai diastolés telődés gyors, de hirtelen megáll a kamrák csökkenődmét distensibilitása miatt. A jobb pitvar vénás telődése elsősorban a diastolében zajlik szemben a normális állapottal. A centralis vénás nyomás megnő, ami máj pangáshoz, asciteshez és peripheriás oedemához vezet. El kell különíteni a subacut elasticus constrictiót a chronicus rigid constrictiótól. A restrictiv cardiomyopathiától való elkülönítés a legnehezebb. Ez utóbbi olyan szívizom betegséget jelöl, ahol nincs cardiomyopatia, megtartott a systolés funkció, normális vagy csökkent a diastolés volumen a csökkent kamrai telődés miatt. Az ok lehet myocardialis és endomyocardialis. Az első háttérben infiltratív betegségek (amyloidosis, sarcoidosis, zsíros infiltratio, Gaucher- vagy Hurler-betegség) vagy tárolási betegségek (haemochromatosis, Fabry-kór, glycogen tárolási betegség) állhatnak, de a nem infiltratív formák is gyakoriak (idiopathiás cardiomyopathia, scleroderma, diabeteses cardiomyopathia). Az endomyocardialis forma lehet endomyocardialis fibrosis, hypereosinophil syndroma, gyógyszer okozta toxikus hatás.

Májbetegségek cardialis vonatkozásai

Nádházi Zoltán dr.

Semmelweis Egyetem II. sz. Belklinika

Budapest

Még orvosszakmai körökben is kevésbé ismert, hogy a májat érintő kórfolyamatok egy része jelentős morphologiai és funkcionális változásokat okozhat a szív, a tüdők illetve az érrendszer vonatkozásában. Ezeknek a változásoknak egy része ma már jól dokumentált, pathophysiologiai hátterük tisztázott. Más összefüggések még ellentmondásosak, kórtani magyarázatuk még hiányos, kísérletesen nem modellezhetők.

Májcirrhosis esetén, függetlenül a kialakulásához vezető etiológiai tényezőktől, a plasmavolumen növekedését, illetve a peripheriális keringést figyelhetünk meg. Kifejezett és különlegesnek mondható keringési redistributio alakul ki. A coronariák, az agy illetve a vesék keringése nem változik, esetleg csökken, míg például a végtagok keringése fokozódhat. Ez annál is inkább érdekes, miután előrehaladott májcirrhosis esetén a renin-angiotensin-aldosteron, illetve a sympathoadrenalis rendszer fokozott aktivitását, következményesen magasabb se. catecholamin, angiotensin, stb. szinteket találunk. A keringési paraméterekben bekövetkezett változások mégsem az ennek megfelelő eltéréseket tükrözik. Feltételezhető, hogy ilyen esetekben az autonóm idegrendszer kóros reakciói, a sympathicus idegi aktiváció elégtelen manifestációja, a különböző vasoactiv agensekre adott „szokatlan” válaszreakciók, illetve különböző humoralis faktorok összegzett hatásai (prostaglandinok, hamis neurotrans-

mitterek, glucagon, EDRF, stb.) állnak a háttérben.

A szív struktúrájában és működésében is nagyon karakterisztikus változások következhetnek be. Nem ritkán dilatatív jellegű cardiomyopathiának megfelelő eltéréseket találunk. Elsősorban a terheléses kapacitás beszűkülése, a physiologias frekvenciaválasz elmaradása, a contractilis funkció insufficiencia okból bontása figyelhető meg. Az alapfolyamat súlyosbodását jelző ascitesképződés pedig tovább ronthatja a beteg cardiopulmonalis statusát.

Annak ellenére, hogy a rendszeres és nagy mennyiségűnek mondható alkoholfogyasztás inkább vérnyomásemelő hatású, cirrhosis esetén gyakran hypotóniát találunk. A pontos kórélettani háttér tisztázása még várat magára. Bár még egyelőre nem áll a rendelkezésünkre egy minden kritikát kiálló vizsgálatot parozat, azonban úgy tűnik, hogy a cirrhoticus betegeket kevésbé fenyegeti az érlelmeszesedés. Ez is egyelőre még inkább csak empiricus adat.

Súlyos májbetegség esetén igen nagy valószínűséggel a vegetatív idegrendszer kóros működésével, valamint a keringő vér összetételében megfigyelhető változásokkal összefüggésben számos electrocardiographiai eltérés (QT intervallum megnyúlása, ingerképzési, illetve ingerületvezetési zavarok kialakulása, stb.) is megfigyelhető.

A máj működése több tekintetben is közvetlen összefüggést mutat a tüdők funkcióival. Ilyen tekintetben metabolikus hatásokkal, immunjellegű folyamatokkal, a májbetegség parenchymás és vascularis decompensatiójának következményeivel számolhatunk. Ezeknek

eredményeképpen obstructiv és restrictiv jellegű légzészavar, interstitialis tüdőbetegség, pulmonalis hypertonia, hydrothorax, stb. alakulhatnak ki.

Mindezek mellett a különböző, más és más etiológiájú májbetegségek (pl. Wilson-betegség, primaer biliaris cirrhosis, benignus és malignus proliferativ jellegű folyamatok, infectiv ágensekhez kötött gyulladások, a máj érrendszerét érintő thromboticus elváltozások, stb.) mind-mind potenciálisan szív-, tüdő- és érrendszeri szövődmények/társbetegségek kialakulásához vezethetnek.

A fentebb vázolt pathophysiologiai összefüggések is arra hívják fel a figyelmet, hogy a hepatologia tárgykörébe tartozó megbetegedések esetén is számolnunk kell azok jelentősnek mondható cardiopulmonalis következményeivel.