

AUTOIMMUNOLOGICZNE ZAPALENIE WĄTROBY – MAŁO ZNANY PROBLEM KLINICZNY

MAGDALENA CIEPAŁ¹, BARTOSZ WANOT¹

¹Katedra Nauk o Zdrowiu i Fizjoterapii
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy
im. Jana Długosza w Częstochowie

Streszczenie

Zasadniczym zadaniem układu odpornościowego w walce z zakażeniem jest rozpoznawanie patogenu oraz uruchomienie reakcji, jakie służą usunięciu go z ustroju. Podłożem chorób autoimmunologicznych jest brak zdolności do odróżniania własnych tkanek od obcych ze strony układu odpornościowego. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby jest przewlekłym procesem zapalnym o nieznannej etiologii. Charakteryzuje się on obecnością w surowicy przeciwciał skierowanych przeciw różnym strukturom tkanek bądź różnym ich antygenom. Do zachorowania może dojść w każdym wieku, ale najczęściej choroba ta dotyka osoby między 40 a 60 rokiem życia, a także dzieci w okresie pokwitania. Kobiety chorują cztery razy częściej, niż mężczyźni. Przebieg choroby może mieć charakter skąpoobjawowy, bezobjawowy lub bardzo ciężki. Jednak najczęściej diagnozuje się skąpoobjawową formę autoimmunologicznego zapalenia wątroby. W takiej sytuacji, objawem dominującym, a często jedynym jest osłabienie, jakie ulega nasileniu w ciągu dnia, utrudniając funkcjonowanie. Aktualnie, w standardowym leczeniu autoimmunologicznego zapalenia wątroby wykorzystywane są leki immunosupresyjne, jak kortykosteroidy oraz azatiopryna, zarówno w mono terapii, jak i terapii kombinowanej.

Słowa kluczowe: autoimmunologiczne zapalenie wątroby, AZS, biopsja, edukacja pacjenta.

Wstęp

Prawidłowo funkcjonujący układ odpornościowy chroni człowieka przed bakteriami, wirusami, pasożytami i grzybami. Zasadniczymi funkcjami układu odpornościowego są: rozpoznanie antygeny, swoistość reakcji oraz pamięć immunologiczną. W chorobach

autoimmunologicznych, własne tkanki chorego stają się antygenami, przeciwko którym jego organizm wytwarza przeciwciała [1].

Diagnostyka oraz leczenie wirusowego, czy też alkoholowego zapalenia wątroby jest dość dobrze opracowane i modyfikowane zgodnie z postępem wiedzy medycznej. Z kolei znacznie rzadziej występujące przewlekłe choroby wątroby w dalszym ciągu sprawiają wiele kłopotów związanych z ich klasyfikacją, leczeniem, monitorowaniem oraz rokowaniem [2].

Rozwój immunodiagnostyki pozwolił na sprecyzowanie rozpoznań dotychczas nieokreślonych zapaleń wątroby. Znaczną trudność sprawia w dalszym ciągu interpretacja wyników łącznie z klinicznymi objawami, ponieważ objawy te często nakładają się z innymi chorobami z autoagresji. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych oraz pierwotna żółciowa marskość wątroby są coraz większą grupą rozpoznawanych schorzeń tego narządu. Wynika to z pewnością z większych możliwości diagnostycznych, które pozwalają na wcześniejsze ich wykrycie, ale także ze zwiększającego się problemu klinicznego. Leczenie chorych na autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AZW) jest przewlekłe oraz wymagania monitorowania i indywidualnego prowadzenia pacjenta [1].

Zadnienie to stało się przedmiotem rozważań niniejszej pracy głównie ze względu na rzadkość występowania tej choroby oraz niski poziom zaawansowania diagnostycznego i leczenia. Postanowiono zatem poznać tę nie do końca rozpoznaną chorobę, której przyczyny tkwią w organizmie człowieka, a nie są uzależnione od czynników zewnętrznych. Ponadto, istotne znaczenie ma marskość wątroby będąca konsekwencją AZW, która jednak najczęściej jest kojarzona ze skutkami nadmiernego spożywania alkoholu.

Zagadnienia kliniczne autoimmunologicznego zapalenia wątroby

Zasadniczym zadaniem układu odpornościowego w walce z zakażeniem jest rozpoznawanie patogenu oraz uruchomienie reakcji, jakie służą usunięciu go z ustroju. Układ odpornościowy ma za zadanie chronić człowieka przed wirusami, grzybami, bakteriami i pasożytami. Właściwościami układu odpornościowego jest rozpoznawanie antygeny, współdziałanie komórek, pamięć immunologiczna oraz swoistość reakcji [1]. Podłożem chorób autoimmunologicznych jest brak zdolności do odróżniania własnych tkanek od obcych ze strony układu odpornościowego. Skutkuje to przewlekłym niszczeniem oraz eliminowaniem elementów własnych tkanek [2].

Przewlekłym zapaleniem wątroby (PZW) jest stan zapalny wątroby, który nie ulega poprawie przez okres ponad sześciu miesięcy. Klasyfikacje przewlekłych zapaleń wątroby na przestrzeni lat były oparte między innymi na ocenie morfologicznej nacieku zapalnego w wątrobie. Wyodrębnione zostały wówczas przewlekłe zapalenia wątroby, aktywne bądź postępujące zapalenie wątroby oraz zrazikowe zapalenie wątroby [3]. W latach pięćdziesiątych XX wieku, w klasyfikacji przewlekłych zapaleń wątroby uwzględniono etiologię, aktywność oraz stadium zaawansowania zmian zapalnych i włóknistych w wątrobie [4].

Rzadziej występujące przewlekłe choroby wątroby w dalszym ciągu sprawiają wiele kłopotów z zakresu klasyfikacji, monitorowania, leczenia i rokowania. Badania epidemiologiczne wskazują na znaczne zróżnicowanie geograficzne występowania autoimmunologicznego zapalenia wątroby [5].

Definicja Autoimmunologicznego Zapalenia Wątroby

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby jest przewlekłym procesem zapalnym o nieznanym etiologii. Charakteryzuje się on obecnością w surowicy przeciwciał skierowanych przeciw różnym strukturom tkanek bądź różnym ich antygenom. Dodatkowo, występuje również podwyższony poziom gammaglobulin i zwykle dobra odpowiedź na leczenie immunosupresyjne [2].

Pierwsze dane na temat tej choroby pojawiły się w piśmiennictwie w 1950 roku, kiedy Waldenstrom opisał zapalenie wątroby młodych kobiet [6]. W 1956 roku Mackey wprowadził termin „lipoid hepatitis” dla określenia plazmocytozowego zapalenia wątroby z obecnością komórek LE, które aktualnie są znane jako klasyczna forma autoimmunologicznego zapalenia wątroby [6]. Od 1992 roku obowiązująca jest nazwa „autoimmunologiczne zapalenie wątroby”, które zastąpiło stosowane wcześniej „autoimmunologiczne przewlekłe aktywne zapalenie wątroby”. Termin autoimmunizacji wskazuje na przewlekłość procesu, a określenie „aktywne” oznacza, że choroba może samoistnie bądź pod wpływem leczenia przejść w stadium remisji [6].

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby jest chorobą ze spektrum schorzeń z autoagresji, których istota skupia się na powstawaniu tak zwanych autoprzeciwciał, czyli przeciwciał skierowanych przeciw własnym komórkom i tkankom. Zajęte organy są stopniowo niszczone, co przy braku leczenia prowadzi do ich niewydolności. Choroba ta postępuje stopniowo, często skrycie, prowadząc do marskości wątroby, a ostatecznie do jej

niewydolności [3]. Jest to choroba przewlekła, która cechuje się martwiczo-zapalnym naciekiem w przestrzeniach okołowrotnych wątroby, obecnością krążących przeciwciał oraz zadowalającą reakcją na leczenie immunosupresyjne [1].

Epidemiologia AZW

Zgodnie z powszechnymi szacunkami, zachorowalność na AZW wynosi 0,1-1,9/100000/rok (dane te dotyczą Europy i Ameryki Północnej). Do zachorowania może dojść w każdym wieku, ale najczęściej choroba ta dotyka osób między 40 a 60 rokiem życia, a także dzieci w okresie pokwitania. Kobiety chorują cztery razy częściej, niż mężczyźni [4].

Autoimmunologiczne zapalenia wątroby jest schorzeniem dość rzadkim. Zgodnie z najnowszymi doniesieniami, predysponowane są młode kobiety o specyficznym genotypie HLA DR 3, DR 4, B 8 (70%), u których współwystępującymi są schorzenia o podobnej etiologii, jak choroba Graves-Basedowa czy immunologiczne choroby tkanki łącznej [6].

Patogeneza AZW

Patomechanizm AZW skupia się na utracie autologicznej tolerancji tkanki wątrobowej, na skutek czego dochodzi do produkcji autoprzeciwciał nastawionych przeciw poszczególnym elementom hepatocytu. Przeciwciała obecne w surowicy krwi pacjentów mają kluczowe znaczenie diagnostyczne oraz są podstawą podziału choroby na poszczególne typy [5].

Pośród przeciwciał wyróżnia się:

- przeciwciała przeciwko rozpuszczalnym antygenom wątroby (anty-SLA);
- przeciwciała przeciw mięśniom gładkim (SMA);
- wątrobowo–nerkowe przeciwciała przeciwmikrosomalne (anty-LKM1);
- przeciwciała przeciwmitchondrialne (AMA);
- przeciwciała reagujące z antygenami wątroby i trzustki (anty-LC1);
- narządowo niespecyficzne przeciwciała przeciwjądrowe (ANA);
- przeciwciała przeciw wątrobowo specyficznym antygenom błonowym (anty-LSP) [2].

Uznaje się, predyspozycje genetyczne osoby chorej leżą u podstaw wystąpienia AZW, czyli do atakowania przez komórki układu odpornościowego własnych białek na komórkach wątrobowych. Nie jest dokładnie wiadomo w jakim momencie rozpoczyna się patologiczna reakcja układu immunologicznego oraz co jest jego czynnikiem wyzwalającym. Nie wykluczono, że może to być wirus, bakteria lub związek chemiczny, na przykład leki.

Efektym tego są zauważalne pod mikroskopem świetlnym nacieki z komórek zapalnych w tkance wątrobowej oraz ogniska martwicy mięszu wątroby, czyli skupiska obumarłych komórek wątrobowych, które z czasem są zastępowane przez tkankę włóknistą. Całość procesu, który został uruchomiony toczy się przez wiele lat, prowadząc do postępującego włóknienia wątroby. Choroba ta ma tendencję do przebiegania rzutami, z okresami zaostrzeń oraz samoistnego wyciszenia reakcji zapalnej. Nigdy jednak nie ustępuje całkowicie, jeżeli nie zostanie wdrożone odpowiednie leczenie przeciwzapalne. Jako dowód genetycznego podłoża tej choroby wskazuje się częste współwystępowanie z innymi schorzeniami autoimmunologicznymi, przykładowo chorobami tarczycy lub stawów [3].

Zachorowania na tą chorobę oraz inne z grupy autoimmunologicznych pośród bliskich krewnych i warunkowanych genetycznie stanowi układ tak zwanych antygenów zgodności tkankowej, jaki jest obserwowany u znacznej części chorych [4]. Cechą tej choroby jest zwiększone stężenie gammaglobulin w osoczu oraz obecność krążących przeciwciał, które są skierowane przeciw własnym antygenom [5].

Objawy i postacie kliniczne AZW

Przebieg choroby może mieć charakter skąpoobjawowy, bezobjawowy lub bardzo ciężki. Jednak najczęściej diagnozuje się skąpoobjawową formę autoimmunologicznego zapalenia wątroby. W takiej sytuacji, objawem dominującym, a często jedynym jest osłabienie, jakie ulega nasileniu w ciągu dnia, utrudniając funkcjonowanie. Nie jest to objaw charakterystyczny, bowiem może świadczyć o zwykłym zmęczeniu, przez co zostaje zbagatelizowany przez chorego. Czasem osłabieniu mogą towarzyszyć następujące objawy:

- pobołowanie bądź uczucie ciężaru w prawym podżebrzu;
- wzdęcia;
- zaburzenia łaknienia;
- świąd skóry [1].

Kobiety powinny zaniepokoić nieregularne miesiączki, wzmożone owłosienie lub nasilenie trądziku. Są to objawy wskazujące na zaburzenia w gospodarce hormonalnej, jakie mogą współtowarzyszyć tej chorobie [6].

W przebiegu objawowego autoimmunologicznego zapalenia wątroby pojawia się żółtaczka oraz dolegliwości, które przypominają ostre wirusowe zapalenie wątroby, takie jak:

- nudności i wymioty;
- jadłowstręt;

- gniotący ból w nadbrzuszu;
- męczliwość;
- bóle stawów i mięśni;
- stan podgorączkowy [5].

Przebieg choroby jest uzależniony od wieku pacjenta, w jakim doszło do zachorowania. U dzieci oraz młodszych osób choroba ta przebiega bardzo agresywnie i jest trudna do leczenia. Z kolei w przypadku osób starszych jej przebieg jest zdecydowanie łagodniejszy [2]. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby często współwystępuje z innymi chorobami z grupy autoimmunologicznej, takimi jak:

- cukrzyca typu 1;
- choroba Hashimoto;
- choroba Gravesa-Basedowa;
- niedokrwistość hemolityczna;
- małopłytkowość samoistna;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- reumatoidalne zapalenie stawów;
- zapalenie kłębków nerwowych;
- celiakia;
- bielactwo;
- choroba Leśniowskiego-Crohna;
- toczeń rumieniowaty układowy;
- zwłóknienie płuc;
- zapalenie osierdzia;
- liszaj płaski;
- zespół Guillaina-Barrego;
- krioglobulinemia [3].

Autoprzeciwciała w procesie chorobowym uczestniczą w uszkodzeniu hepatocytów na drodze skomplikowanych mechanizmów immunologicznym, w jakich biorą udział limfocyty T pomocnicze z receptorem powierzchniowym CD4. Ich rola skupia się na rozpoznawaniu jako obcych własnych antygenów [4]. W niszczeniu hepatocytów udział biorą także komórki K, cytotoksyczne limfocyty T oraz cytokiny o właściwościach cytolitycznych [1].

Obecność przeciwciał stanowi podstawę przyjętego przez większość autorów podziału autoimmunologicznego zapalenia wątroby na dwa typy, czyli:

- typ 1, który charakteryzuje się obecnością autoprzeciwciał przeciwjądrowych lub przeciw mięśniom gładkich.
- typ 2, dla którego charakterystyczna jest obecność przeciwciał przeciw frakcji mikrosomalnej [7].

Niektórzy autorzy wyróżniają również typ 3, który charakteryzuje się obecnością przeciwciał przeciw rozpuszczalnym antygenom, sugerując jednocześnie istnienie jeszcze innych, nie do końca zdefiniowanych typów [7].

Pomimo, że w obu przypadkach są reprezentowane przez immunoglobuliny klasy IgG i IgM, to w AZW dominująca jest podklasa IgG2, a w zapaleniu wirusowym IgG4. Przeciwciała oznaczone u chorych to anty-HCV oraz anty-LKM1 jako przypadki przewlekłego zapalenia wątroby typu C, z towarzyszącą autoimmunizacją, co zapewnia jednolitość typu 2 AZW oraz uwydatnia jego cechy różnicujące jako jednostki chorobowej [4].

Zróznicowanie autoimmunologicznego zapalenia wątroby na dwa typy zostaje potwierdzone klinicznym przebiegiem choroby. Typ I dotyka dzieci i dorosłych, a szczyt zachorowania ma miejsce pomiędzy 10 a 25 rokiem życia oraz między 45 a 70 rokiem życia. Jego przebieg jest stosunkowo łagodny, w przypadku osób dorosłych. Na AZW typu 2 chorują najczęściej dzieci i młode osoby, głównie płci żeńskiej. W tym przypadku przebieg choroby jest zwykle ciężki, czasem objawia się ostrą niewydolnością wątroby. Pacjenci z tym typem częściej zapadają na współistniejące choroby autoimmunologiczne. Często również dochodzi do marskości wątroby, pomimo stosowania farmakologii. Obserwowany jest u nich także wyższy poziom aminotransferaz i bilirubiny, a niższy poziom gammaglobulin i IgA w surowicy. Częściej stwierdzane są ponadto specyficzne przeciwciała, przykładowo przeciwko tarczycy lub wyspom Langerhansa. W obu postaciach tej choroby, objawy kliniczne nie różnią się od stwierdzanych w innych przewlekłych zapaleniach wątroby.

Rozpoznanie

Kryteria rozpoznawania AZW są oparte na stwierdzeniu:

- podwyższonej aktywności aminotransferaz
- hipergammaglobulinemii
- obecności przeciwciał:
 - przeciwjądrowych,

- przeciw mięśniom gładkim,
- przeciwmikrosomalnych,
- anty-cytozolowych,
- przeciw rozpuszczalnemu antygenowi wątrobowemu,
- przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilii (p ANCA) [4].

Kryterium histopatologicznym rozpoznawania AZW są ogniska martwicy kęsowej, czasem z cechami zrazikowego zapalenia wątroby bądź martwicy przeszłowej przy braku cech destrukcji dróg żółciowych, ziarniaków, złogów miedzi bądź dodatkowych zmian, jakie są charakterystyczne dla chorób o innej etiologii [4].

Kombinacja testów serologicznych oraz molekularnych, szczegółowy wywiad, oraz ocena histopatologiczna bioptatu wątroby pozwalają na precyzyjne wykluczenie innych, niż przewlekłe zapaleń wątroby. Wykonanie biopsji wątroby jest niezbędne dla dokonania oceny mikroskopowej bioptatu oraz ustalenia stopnia aktywności zapalnej oraz włóknienia. Rozpoznanie zostaje utrudnione przez zespoły nakładania, czyli współwystępowanie AZW i pierwotnej marskości wątroby (PBC) bądź AZW oraz pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (PSC). Dla wykluczenia z pierwotną marskością wątroby niezbędne jest zastosowanie testów immunofluorescencyjnych, które wykrywają przeciwciała przeciwmitochondrialne, a także swoiste przeciwciała M2, które są skierowane przeciw dehydrogenazie pirogronianowej E2 [4].

Celem wykluczenia przykładowo pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych niezbędne jest wykonanie endoskopowej bądź przezskórnej przeciwwątrobowej cholangiografii bądź cholangio-pankreatograficznego rezonansu magnetycznego [10].

Przypadki przewlekłych chorób wątroby o genetycznym podłożu wymagają przeprowadzenia badań genetycznych, jak na przykład testy ukierunkowane na identyfikację mutacji genu HFE w hemochromatozie oraz wykonania specyficznych badań biochemicznych, między innymi przy podejrzeniu choroby Wilsona, badanie stężenia miedzi i ceruloplazminy w osoczu. Istotniejsza pod względem diagnostycznym jest ocena stężenia miedzi w dobowej zbiorce moczu. Przy hemochromatozie, kliniczne rozpoznanie skupia się głównie na pomiarze żelaza i ferrytyny w surowicy krwi, a także pomiarze stopnia wysycenia transferyny żelazem i stwierdzonej obniżonej zdolności do wiązania żelaza w surowicy. W obu sytuacjach, wskazana jest biopsja wątroby, która ma potwierdzić złogi miedzi bądź hemosyderyny [8].

Częściej niż w I typie AZW wykrywane są w tej grupie przeciwciała przeciwtarczycowe, przeciw wyspom Langerhansa i komórkom okładzinowym. Stwierdzono ponadto niższy poziom osoczowej IgA u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby typu II [9] (tabela 1).

Tabela 1. Podtypy autoimmunologicznego zapalenia wątroby [za 9]

Kryterium	Typ I AIH	Typ II AIH	Typ III AIH
Wiek	dorośli	dzieci	dorośli
Charakterystyczne przeciwciała	ANA, SMA, przeciwaktywne	LKM 1, P450 II D6, przeciw sekwencji aminokwasów (254-271), DNA jądra komórkowego	anty-SLA
Przeciwciała specyficzne narządowi	4%	30%	26%
Antyprzeciwciała towarzyszące	przeciw receptorowi asialoglikoproteinowemu, okołojądrowe, przeciw cytoplazmie neurofilii	przeciw receptorowi asialoglikoproteinowemu, przeciwcytozolowe typu 1	anty-LP
Współistnienie innych chorób autoimmunologicznych	17%	34%	brak danych
Autoantygeny	nieznane	cytochrom P450 II D6	nieznane
Progresja w marskość	45%	82%	75%
Fenotyp HLA	A1-B8-DR3 i DR4	B14, DR3, C4Ao-QO	B8
Współistniejąca infekcja HCV	17%	50-86%	nieznana
Poziom IgA	niski	wysoki	niski
Reakcja na kortykoterapię	+++	+++	+++

Hipergammaglobulinemia	+++	+	++
------------------------	-----	---	----

Natężenie zmian + (niskie), ++ (średnie), +++ (duże)

Rozpoznanie III typu AZW zostało zaproponowane na podstawie obecności przeciwciał skierowanych przeciw rozpuszczalnemu antygenowi wątroby anti-SLA lub przeciwciał wątrobowo-trzustkowych (anty-LP). W dalszym ciągu jednak kontrowersyjne jest to, czy te przeciwciała stanowią warianty typu I AZW, czy też wskazują na obecność odmiennego III typu AZW [9].

Klasyfikacja AZW, która została zaproponowana przez Międzynarodową Grupę Ekspertów polega na oszacowaniu oraz zliczeniu punktów (tabela 2).

Tabela 2. Skala punktowa w rozpoznaniu autoimmunologicznego zapalenia wątroby [za 9]

Kategorie	Czynnik	Punktacja
Płeć	kobieta	+2
	mężczyzna	0
ANA, SMA, LKM1	> 1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	< 1:40	0
AMA	dodatnie	-4
	ujemne	0
HLA	DR3, DR4	+1
Markery wirusowe	obecne	-3
	ujemne	+3
Fosfataza alkaliczna	< 1,5 x norma	+2
	1,5-3 x norma	0
	> 3 x norma	-2
Globuliny IgG	> 2 x norma	+3
	1,5-2 x norma	+2
	1-1,5 x norma	+1
	< 1 x norma	0
Alkohol	< 25 g/d	+2
	> 60 g/d	-2

Leki hepatotoksyczne w wywiadzie	obecne nieobecne	-4 +1
Obraz histologiczny	<ul style="list-style-type: none"> • martwica kęsova i zrazikowa zapalenia wątroby – martwica przęsłowa • limfo-plazmatyczne nacieki • rozety • komórki plazmatyczne • brak zmian w bioptacie wątroby • zmiany w drogach żółciowych średnio zaawansowane • zmiany znacznie zaawansowane dróg żółciowych 	+3 +1 +1 +1 -5 -3 -3
Inne autooprzeciwciała	obecne	+2
Pełna remisja	sterydy	+2
Częściowa remisja		0
Brak remisji		-2
Nawrót choroby		+3
Inne choroby autoimmunologiczne	choroby z autoagresji, SLA, LE, itd.	+2

Rozpoznanie AZW staje się pewne, jeśli w skali punktowej następuje przekroczenie 15 punktów przed leczeniem, a 17 po leczeniu. Rozpoznanie jest prawdopodobne przy punktacji 10-15 punktów przed leczeniem oraz 12-17 punktów po leczeniu. Rozpoznanie z kolei jest negatywne, kiedy skala punktowa jest mniejsza niż 10 przed leczeniem oraz mniejsza niż 12 po leczeniu [9].

Podwyższona aktywność aminotransferaz potwierdza rozpoznanie jedynie w sytuacji, kiedy dominuje nad innymi nieprawidłowościami w badaniach enzymatycznych wątroby [11].

Pewne rozpoznanie autoimmunologicznego zapalenia wątroby zostaje stwierdzone w sytuacji, kiedy:

- całkowity poziom gammaglobulin jest 1,5 razy wyższy od normy,
- stężenie IgG oraz białka przekracza górną granicę normy,

- poziom przeciwciał ANA, SMA, LKM1 jest wyższy niż 1:160, przy jednoczesnym braku przeciwciał przeciwmitochondrialnych AMA, które są charakterystyczne dla pierwotnej żółciowej marskości wątroby,
- występują charakterystyczne zmiany w biopsji wątroby,
- brak zakażenia wirusami hepatotropowymi, nadużywania alkoholu, stosowania leków hepatotoksycznych oraz symptomów innych chorób z autoagresji [12].

W ramach diagnostyki i opieki w AZW dokonywane jest monitorowanie chorych, które skupia się na.

1. regularnym oznaczaniu aktywności transaminaz oraz enzymów cholestatycznych
2. regularnym badaniu stężenia IgG gammoglobulin bilirubiny
3. monitorowania morfologii z rozmazem i płytek krwi
4. ocenie hemostazy, oraz INR
5. monitorowaniu poziomu autoprzeciwciał 1-2 razy w roku
6. dokonywanie USG jamy brzusznej co 6-12 miesięcy i gastroskopii raz na 2 lata [1].

Częstotliwość wykonywania badań jest uzależniona od okresu choroby. W fazie ostrej i w okresie dekompensacji niezbędne jest ich wykonywanie nawet co kilka dni. W fazie stabilizacji oraz remisji co 3-6 miesięcy [2].

W ciągu ostatnich lat, coraz częściej w klasyfikacji oraz diagnozowaniu AZW klinicyści opierają się na uproszczonych testach score. Kryteriami istotnymi są tu płeć, wiek, przeciwciała, immunoglobiny, brak markerów wirusowego zapalenia wątroby. Na podstawie score możliwe jest klasyfikowanie przypadków z predyspozycją w kierunku chorób autoagresji wątroby. Ich wczesne wykrycie pozwala na monitorowanie oraz wczesne leczenie przed pojawieniem się charakterystycznych zmian klinicznych [2].

Leczenie

Aktualnie, w standardowym leczeniu autoimmunologicznego zapalenia wątroby wykorzystywane są leki immunosupresyjne, jak kortykosteroidy oraz azatiopryna, zarówno w mono terapii, jak i terapii kombinowanej. W przypadku większości pacjentów, wskazana jest terapia kombinowana prednizonem bądź predniconem i azatiopryną, przez wzgląd na możliwość szybkiej redukcji dawek kortykosteroidów w celu ograniczenia występowania posteroïdowych objawów ubocznych. Monoterapia prednizonem jest preferowana u młodszych osób, u pacjentów planujących posiadanie dzieci bądź będących w ciąży. Azatioprynie jest przypisywane działanie teratogenne. Ma to odniesienie do sytuacji

wystąpienia takich działań ubocznych po zastosowaniu tego leku, jak depresja szpiku lub cholestaza, a także do osób z chorobami nowotworowymi, gdzie istnieją dowody na karcinogenne działania azatiopryny [13]. Za mono terapią azatioprynową przemawiają najnowsze wyniki, jakie wskazują na uzyskanie długotrwałej remisji u 80% pacjentów po zastosowaniu dawki 2 mg/kg masy ciała. Zastosowanie samej azatiopryny jest brane pod uwagę, kiedy podczas leczenia kortykosteroidami, obraz kliniczny zdominują objawy uboczne, jak zespół Cushinga, zmiany trądzikowe, osteoporoza, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, wzrost masy ciała czy ostre psychozy. Stosowane dawki lecznicze zostały przedstawione w tabeli 3.

Tabela 3. Standardowe leczenie immunosupresyjne w autoimmunologicznym zapaleniu wątroby [za 11]

Faza leczenia	Monoterapia prednizonem	Terapia kombinowana prednizon (P)/azatiopryna (A)
Leczenie początkowe	40-60 mg/dzień –tydzień lub do spadku transaminaz, 40 mg/dzień przez kolejny tydzień, 30 mg/dzień – 2 następne tygodnie	40-60 mg/dzień (P) + 1-2 mg/kg m.c./dzień (A) – tydzień lub do spadku transaminaz, 15 mg/dzień (P) + 1-2 mg/kg m.c./dzień (A) – kolejne 2 tygodnie
Leczenie podtrzymujące	20 mg/dzień lub mniej (zwykle 5-15 mg na dzień)	10 mg/ dzień (P) + 50-100 mg/dzień (A), alternatywnie: 2 mg/kg m.c./dzień (A)
Leczenie nawrotów	leczenie początkowe	leczenie początkowe

W około 80% przypadków AZW, po okresie około 6 miesięcy leczenia immunosupresyjnego uzyskiwana jest remisja kliniczna, czyli poprawa ogólnego stanu, ustąpienie gorączki oraz bólów stawowych. Po 12 miesiącach leczenia z kolei następuje zazwyczaj remisja biochemiczna, czyli obniżenie poziomu aminotransferaz oraz gammaglobulin [11].

Dla uzyskania pełnej remisji niezbędne jest prowadzenie leczenia przez okres co najmniej dwóch lat. Prawidłowy wynik badania histologicznego po tym okresie nie wyklucza

możliwości wystąpienia nawrotu. Kiedy terapia immunosupresyjna jest stosowana konsekwentnie, pięcioletnie przeżycie jest szacowane na 87%. Pomimo leczenia AZW, często w efekcie prowadzi do marskości wątroby, co następuje szybciej w przypadku typu 2 choroby [14]. Zagłębiając się w leczenie AZW należy wskazać, że w większości przypadków stosowane jest jednak leczenie skojarzone:

- Encorton w dawce 2 mg/kg, maksymalnie 60 mg/dzień, w dwóch dawkach dobowych w stosunku 2:1
- Azathiopryna – 1-2 mg/kg w jednej lub 2 dawkach dobowych [1].

Po okresie 10-14 dni leczenia wskazane jest skontrolowanie morfologii krwi poprzez ocenę mielotoksyczności azathiopryny oraz aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) w kierunku skuteczności terapii [2]. Leczenie takie jest prowadzone przez okres 4-6 tygodni, po czym rozpoczynana jest redukcja dawki Encortonu o 5 mg co tydzień, obniżając na przemian dawkę wieczorną oraz poranną, do momentu osiągnięcia dawki dobowej 5-15 mg rano. Ilość Encortonu jest uzależniona od wagi oraz wieku pacjenta. Jeśli aktywność aminotransferazy alaninowej (ALAT) jest prawidłowa, takie podawanie leku jest utrzymywane przez 3 kolejne miesiące. Następnie, jeśli nie nastąpiło zaostrzenie się choroby, możliwe jest zredukowanie glikokortykosteroidów oraz podawanie ich co drugi dzień [13].

Jeśli nie pojawiają się zaburzenia w obrazie krwi, a aktywność ALAT jest prawidłowa, wówczas nie istnieje potrzeba modyfikowania początkowej dawki azathiopryny [13].

Leczeniem wspomagającym jest:

- inhibitor pompy protonowej lub H₂ bloker, który zapobiega zmianom zapalnym błony śluzowej żołądka,
- witaminy A+E 1-2x1 kapsułka, co zapobiega niedoborom tych witamin,
- witamina D np. (Devisol) 3-5 kropli, co zapobiega osteoporozie,
- witamina K-1 tabletki, z częstotliwością zależną od czasu protrombinowego (co 3-14 dni bądź wcale u dzieci z prawidłowym INR),
- kalipoz-1 kapsułka, co zapobiega zaburzeniom jonowym (jedynie w czasie stosowania różnych dawek Encortonu),
- UDCA 1-3x1 kapsułka u dzieci z laboratoryjnymi cechami cholestazy [11].

Jeśli pacjent otrzymał maksymalne dawki azathiopryny, a podczas rocznej obserwacji nie nastąpiło u niego zaostrzenie choroby, możliwe jest zredukowanie leku do 1 mg/kg. Podtrzymujące dawki encortonu podawane co 2 dni oraz imuranu podawane codziennie powinny być stosowane co najmniej przez okres 2 lat [14].

Biopsja wątroby jest wykonywana u pacjentów, u których przez okres 2 lat od rozpoczęcia leczenia nie zostały stwierdzone istotne zaburzenia laboratoryjne czynności wątroby (ALAT nie przekroczył górnej granicy o więcej niż 20%). Dalsze postępowanie jest uzależnione od wyniku biopsji [1]. Biopsję wątroby wykonuje się w celu uzyskania tkanki wątrobowej do badania histopatologicznego dodatkowo do badania stężeń niektórych pierwiastków takich jak: żelazo, miedź oraz wykrycia materiału genetycznego wirusów. Do oceny przewlekłych chorób wątroby bioptat zawierający 6-8 przestrzeni wrotnych uważa się za wystarczający. [15].

Wskazania do biopsji wątroby:

- rozpoznanie choroby Wilsona z ilościowym oznaczeniem miedzi,
- ocena aktywności zapalenia i włóknienia w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B i C,
- ewaluacja stanu wątroby po transplantacji lub wątroby dawcy przed transplantacją,
- ewaluacja skuteczności lub działania niepożądanego stosowanego leczenia,
- rozpoznanie hemochromatozy u chorego i jego krewnych z ilościowym pomiarem żelaza w tkance wątrobowej,
- ewaluacja nieprawidłowych wyników laboratoryjnych łącznie z badaniami serologicznymi, które wypadły ujemnie lub niejednoznacznie,
- rozpoznanie i ocena aktywności zapalnej i włóknienia w chorobach alkoholowych wątroby, niealkoholowym stłuszczeniu wątroby i zapaleniu autoimmunologicznym,
- ewaluacja cholestatycznych chorób wątroby,
- ewaluacja cholestatycznych chorób wątroby,
- rozpoznanie charakteru guza wątroby [15].

Tabela 4. Przeciwwskazania do biopsji wątroby [za 15]

Bezwzględne	Względne
<ul style="list-style-type: none"> • Niedostępność krwi do przetoczenia • Brak możliwości wyznaczenia właściwego miejsca do biopsji opukiwaniem lub USG • Liczba płytek krwi < 50 000 • W wywiadzie niewyjaśnione krwawienia • Podejrzenie o naczyniaka lub innego unaczynionego guza • Przedłużenie czasu protrombinowego o 3-5 s 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemofilia • Zakażenia prawej jamy opłucnej • Zakażenie prawej okolicy podprzeponowej • Patologiczna otyłość • Wodobrzusze

<ul style="list-style-type: none"> • Przedłużony czas krwawienia > 10 min • Niesteroïdowe leki przeciw zapalne zażywane w okresie poprzedzających 7-10 dni • Podejrzenie o cystę bąblowca • Brak współpracy z chorym 	
---	--

Decydując się na wykonanie biopsji wątroby należy dokładnie przeanalizować wszystkie argumenty przemawiające za jej wykonaniem, jak i przeciwwskazania [16].

Jeśli biopsja wątroby wykazała całkowite ustąpienie nacieków zapalnych wówczas możliwe jest podjęcie próby odstawienia leczenia. Początkowo, należy zmniejszyć oraz odstawić encorton, kontynuując leczenie azathiopryną. Jeśli zostanie zaobserwowane utrzymywanie się remisji na monoterapii azathiopryną przez okres 6 miesięcy, możliwe jest podjęcie próby odstawienia azathiopryny [1].

Jeśli w biopsji wątroby nadal utrzymują się zmiany zapalne, ale są mniejsze niż w biopsji początkowej, wówczas leczenie powinno być kontynuowane w dawkach podtrzymujących remisję biochemiczną przez okres kolejnych dwóch lat. W przypadku wystąpienia objawów ubocznych steroidów bądź azathiopryny możliwe staje się przejście z terapii skojarzonej na monoterapię [14]. W sytuacji, kiedy nasilenie zmian zapalnych uległo zwiększeniu, wówczas niezbędne jest zintensyfikowanie leczenia poprzez zwiększenia dawki encortonu oraz imuranu bądź zastosowanie cyklosporyny A [13].

U niektórych pacjentów, wskazane powyżej leczenie może okazać się nieskuteczne. Obserwowana jest znaczna aktywność ALAT, stężenia IgG oraz gammaglobulin. W takich sytuacjach pojawia się konieczność częstej modyfikacji podawania encortonu, z okresowym stosowaniem 30-40 mg/dobę bądź powrót do dawek początkowych. Zwiększone dawki encortonu są stosowane przez okres 3-6 tygodni, a następnie dawka jest redukowana pod kontrolą badań laboratoryjnych do minimalnej dawki, która będzie skuteczna. Badania laboratoryjne są wówczas wykonywane częściej niż standardowo [2].

Mogą zostać zaobserwowane także nasilone objawy niepożądane korytkoterapii, jak ekstremalne objawy cushingoidalne takie jak: otyłość na karku i brzuchu, pełne policzki), osteoporoza czy cukrzyca. Wskazane jest wówczas zwiększenie dawki azathiopryny oraz zmniejszenie dawki bądź nawet całkowite odstawienie encortonu. Konieczna jest także częstsza kontrola wyników oceniających skuteczność monoterapii azathiopryną, w odstępach

4-6 tygodni. Jeśli wyniki badań są stabilne, częstotliwość kontroli może zostać zmniejszona [11].

Kolejnym przypadkiem są zaburzenia w obrazie krwi obwodowej (leukopenia lub trombocytopenia, jakie wynikają z hipersplenizmu). W takiej sytuacji wskazane jest odstawienie azothiopyryny oraz kontynuowanie leczenia encortonem [11]. W przypadku braku efektu stosowania wysokich dawek encortonu oraz azathiopyryny w terapii skojarzonej bądź moniterapii lub występowania niepokojących objawów ubocznych leczenia, niezbędne jest zastosowanie cyklosporyny A (CsA). Leczenia rozpoczyna się od dawki dobowej 4-5 mg/kg, która jest podawana w dawkach podzielonych, pod kontrolą poziomu leku w surowicy krwi. W początkowym okresie, stężenie to powinno wynosić 150-200 ng/ml. Następnie, poziomem terapeutycznym się 100-150 ng/ml. W przypadku pacjentów leczonych CsA, biopsja wątroby powinna zostać wykonana po około 6-12 miesiącach [14]. U pacjentów, u których pomimo intensywnego leczenia nie uzyskano długotrwałej remisji obserwuje się progresję w kierunku marskości wątroby. Wówczas, niezbędne jest częstsze monitorowanie zaawansowania choroby oraz rozważenie wskazania do leczenia transplantologicznego [16].

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby w końcowym stadium jest wskazaniem do przeszczepu wątroby. Leczenie chirurgiczne powinno zostać rozpoczęte również w sytuacji braku remisji pomimo stosowania leczenia farmakologicznego bądź wystąpienia komplikacji związanych z leczeniem. Przeszczep wątroby nie wyklucza ponownego pojawienia się choroby podstawowej [17].

Aktualnie, prowadzone są badania nad wykorzystaniem w leczeniu AZW innego kortykosteroidu, czyli Budesonidu, którego 90% podlega w wątrobie efektowi pierwszego przejścia, bowiem efekt przeciwwzapalny jest niewystarczający, a obserwowane są niewielkie uboczne działania ogólnoustrojowe. Dodatkowo, prowadzone są także badania nad wykorzystaniem nowych leków z dziedziny transplantologii, jak CsA, FK 506, mykofenolat, mofeil, czy monoklinalne przeciwciała anty-CD4 podczas eksperymentów na zwierzętach testowane są takie metody leczenia, jak przykładowo szczepionka z komórek T, białka blokujące HLA lub przeciwciała przeciwko receptorom komórek T [2].

Terapia immunosupresyjna przy używaniu prednizonu jest stosowana również w przypadkach odmiennych form autoimmunologicznego zapalenia wątroby. W zespołach AZW i PBC oraz AZW i PSC, a także autoimmunologicznym zapaleniu dróg żółciowych zalecane jest dawkowanie prednizonu 20 mg na dzień, przez okres 3-6 miesięcy. Kiedy leczenie nie przynosi efektów, powinien zostać zastosowany kwas ursodeoksycholowy w dawce 13-15 mg/kg na dzień przez okres 3-6 miesięcy [1].

Edukacja pacjenta

Edukacja pacjenta z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby jest długotrwałym procesem i prowadzi do ukształtowania w nim prawidłowych postaw związanych ze stylem życia przy tej chorobie oraz leczeniem. Zagadnienie to jest skoncentrowane na pozytywnym podejściu do diety czy leczenia, a także problemów związanych z chorobą. Działania takie kierowane są do wszystkich pacjentów, bez względu na stan zdrowia czy wiek.

Podmiotem edukacji pacjentów z AZW jest sam chory, przy uwzględnieniu oceny jego zdrowia i osobistego zaangażowania. Właściwy poziom wiedzy, umiejętności oraz motywacji pozwala pacjentowi na zachowanie autonomii oraz współuczestniczenia w procesie diagnostyczno-terapeutycznych, a także w przygotowaniu do samoopieki [11].

Edukacja pacjenta jest procesem następujących kolejno oraz powiązanych logicznie i przyczynowo czynności, jakie są podejmowane w celu wywołania zmian w zachowaniu pacjenta. Zakres zmian powinien zostać określony podczas formułowania celu edukacji, jaki ma istotny wpływ na postawę oraz przekonania pacjenta. Edukacja ta jest zadaniem realizowanym zarówno przez pracowników medycznych wszystkich specjalizacji, jak i pielęgniarki, lekarzy i farmaceutów, bez względu na własne doświadczenia i posiadaną wiedzę, którzy przekazują pacjentom informacje, kształtują umiejętności i nawyki. Edukacja pacjentów jest ważnym elementem prowadzonej opieki. We współczesnej medycynie jest uznawana za jedno z najważniejszych zadań, jakie są stawiane przed personelem medycznym [11].

W procesie edukacji pacjenta z AZW, pielęgniarka realizuje najczęściej czynności, które wchodzą w zakres funkcji wychowawczej, a także profilaktycznej. W zakres funkcji wychowawczej wlicza się zadania związane z zamierzonym wpływem na osobowość pacjenta, poprzez kształtowanie prawidłowych zachowań, poczucia odpowiedzialności za własne zdrowie oraz przygotowanie do współpracy w procesie pielęgnowania i samoopieki. Wszelkie zadania, jakie składają się na proces edukacji pacjenta powinny zostać zaplanowane, a praca z pacjentem powinna polegać na rozpoznaniu, planowaniu, realizacji i ocenie [6].

Odmienne znaczenie ma, głównie w warunkach hospitalizacji, edukacja rodziny pacjenta w kwestiach natury choroby, czyli wyjaśnienia czynników ryzyka i przyczyn choroby, a także scharakteryzowania mechanizmów, objawów i przebiegu choroby, a ponadto również terapii, badań diagnostycznych, konsultacji i zmian w trybie życia. Celem takiej edukacji nie jest jedynie przekazanie wiedzy, ale uaktywnienie pacjenta, aby chciał z niej skorzystać. Edukacja taka jest także ważnym sposobem zmniejszania lęku oraz niepokoju.

Podczas hospitalizacji chirurgicznej, blisko połowa chorych doświadcza tego stanu. Przyczynia się do tego głównie fakt, że pacjenci nie posiadają wiedzy odnośnie tego, co ich czeka, a także trudności ze zrozumieniem przekazywanych informacji [6].

Zalecenia dla chorego:

- spożywanie 5-6 niewielkich posiłków w ciągu dnia, czyli stosowanie zasady „jem mniej, a częściej”,
- wykluczenie z diety alkoholu,
- ograniczenie spożycia tłuszczu do 45-50 g/d (tłuszcze zalecane: olej rzepakowy, słonecznikowy, sojowy, oliwa z oliwek, masło),
- spożywanie posiłków gotowanych, pieczonych w folii lub duszonych; przeciwwskazane jest spożywanie potraw smażonych,
- spożywanie produktów, które łatwo ulegają trawieniu i nie obciążają przewodu pokarmowego,
- wykluczenie produktów ciężkostrawnych, zawierających dużo błonnika, wzdymających oraz ostrych przypraw,
- spożywanie posiłków w spokojnej atmosferze, nigdy w pośpiechu [18].

Podsumowanie

Edukacja pacjenta jest zatem bardzo ważnym elementem działania terapeutycznego. Pacjent powinien, bowiem mieć świadomość wszystkiego, co związane z jego chorobą, jeszcze przed rozpoczęciem leczenia czy pojawieniem się niepożądanych objawów. W ten sposób wyeliminowany zostaje element zaskoczenia, który bardzo negatywnie wpływa na psychikę chorego. W przypadku AZW, pacjent powinien mieć także świadomość diety, jaka będzie go obowiązywała. Powinien on dostać dokładne informacje na ten temat, łącznie z celem wprowadzenia diety. Także w przypadku leczenia transplantologicznego, pacjent powinien poznać wszelkie informacje na ten temat. W tym zakresie niezbędne jest także poinformowanie jego rodziny o wszelkich kwestiach związanych z takim postępowaniem [18].

Zadaniem pielęgniarki jest zatem informowanie pacjenta, pomoc w razie konieczności oraz wsparcie psychiczne, które jest niezbędne przy każdej chorobie. Dzięki temu, osoba chora może się przygotować na wszelkie ewentualności, co ogranicza możliwość depresji, która jest czynnikiem bardzo szkodliwym przy jakiegokolwiek chorobie. Prawidłowa edukacja pacjenta korzystnie wpływa na proces leczenia [19].

Osoba, która ma świadomość tej choroby, a także możliwości jej wyleczenia najczęściej podejmuje walkę, stosując się do wszystkich zaleceń medycznych. W ten sposób współpraca z lekarzem jest prawidłowa i nastawiona na osiągnięcie pozytywnych efektów. Bez zaangażowania pacjenta nie jest możliwe podejmowanie kompleksowych działań leczniczych, a ich pozytywne skutki zostają ograniczone [20].

Bibliografia

1. Madaliński K., Walewska – Zielecka B., Odpowiedź immunologiczna wątroby [w:] J. Polański, Hepatologia – kompendium, Wyd. Medical Tribune Polska, Warszawa 2004, s. 15-19.
2. Dutkiewicz E., Autoimmunologiczne zapalenie wątroby występujące w populacji dorosłych, Studia Medyczne 2012, nr 11, s. 63-70.
3. Socha J. red., Choroby autoimmunologiczne u dzieci, Wyd. PZWL, Warszawa 2005, s. 152-162.
4. Halota W., Autoimmunologiczne zapalenia wątroby [w:] Polański A., Hematologia – kompendium, Wyd. Medical Tribune Polska, Warszawa 2004, s. 88-90; Michalkiewicz J., Zjawiska immunologiczne w chorobach autoagresyjnych [w:] Socha J., Choroby autoimmunologiczne u dzieci, Wyd. PZWL, Warszawa 2005, s. 35-63.
5. Gierach M., Skowrońska A., Gierach J., Rosiński K., Junik R., Autoimmunologiczne zapalenie wątroby – opis przypadku, Medycyna Rodzinna 2013, nr 3, s. 116-119.
6. Czerwionka-Szaflarska M., Szafarska-Szczepanik A., Żyromska A., Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, Praca pogładowa, Gastroenterologia Polska 1998, nr 3, s. 289-296; J. Michalkiewicz, Zjawiska immunologiczne w chorobach autoagresyjnych [w:] Socha J., Choroby autoimmunologiczne u dzieci, Wyd. PZWL, Warszawa 2005, s. 35-63
7. Czerwionka-Szaflarska M., Żyromska A., Szafarska-Szczepanik A., Autoimmunologiczne zapalenie wątroby a przewlekłe zapalenie wątroby typu C, Polski Merkuriusz Lekarski 1997, nr 17, s. 221-223.
8. Gładysz A., Juszczyk J., Leczenie chorób wątroby, Wyd. Volumed, Wrocław 1998, s. 40-59.
9. Czaja A. J., Autoimmunologiczne zapalenie wątroby [w:] McNally P. R., Tajemnice hepatologii, Wyd. Medical Press, Gdańsk 1999, s. 19-41.

10. Balan V., La Russo N. F., Pierwotna marskość żółciowa oraz pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych [w:] McNally P. R., Tajemnice hepatologii, Wyd. Medical Press, Gdańsk 1999, s. 42-54.
11. Woźniak M., Woynarowski M., Autoimmunologiczne zapalenia wątroby [w:] R. Socha, Choroby autoimmunologiczne u dzieci, Wyd. PZWL, Warszawa 2005, s. 151-167.
12. Woźniak M., Woynarowski M., Socha J., Standard leczenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby u dzieci w Instytucie Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka, Hepatologia 2009, nr 9, s. 12-19.
13. Woynarowski M., Woźniak M., Pawłowska M., Możliwości organizacyjne leczenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby u dzieci i młodzieży w Polsce w ocenie Pedagogicznej Grupy Autoimmunologicznego Zapalenia Wątroby (PEGAZ), Pedagogika Polska 2008, nr 83 (3), s. 235-239.
14. Woźniak M., Woynarowski M., Socha R., Opracowanie kryteriów prognostycznych u dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, Pedagogika Wspierania, Gastrologia, Hepatologia, Żywność Dzieci 2002, nr 4 (3), s. 403-407.
15. Gabryelewicz A., Gastroenterologia w praktyce, Wyd. PZWL, Warszawa 2002
16. Danieluk J., Jurkowska G., Zarys chorób wewnętrznych dla studentów pielęgniarstwa, Wyd. Czelej, Lublin 2005.
17. Hartleb M., Kukła M., Nowakowska-Duława E., Kajor M., Hepatologia-postępy 2013/2014 Czasopismo Medycyna Praktyczna nr 3/2014.
18. Szostak W.B., Cichocka A.: Modelowe diety lecznicze i diety specjalne. W: Zasady prawidłowego żywienia chorych w szpitalach. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 2011: 105–134, oraz Choroby wątroby i dróg żółciowych W: Jarosz M. (red.): Praktyczny podręcznik dietetyki. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 2010: 249–269.
19. Wilfried K., Choroba Parkinsona: Objawy kliniczne, diagnostyka i leczenie farmakologiczne, Wyd. Czelej, Lublin 1999, s. 69-73.
20. Ołdakowska - Jedynak U., Pączek L., Nawrót choroby podstawowej po przeszczepie W:Czelej, Lublin 2005, Wyd.1.