

# „Moja” wątroba

## „My” liver

**Jacek Juszczyk**

*Profesor Wiesławie Biczysko*

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

**Summary:** The author, a retired medicine professor and a specialist in infectious diseases, presented his achievements in hepatology on the basis of over fifty carefully selected works published during decades of scientific, academic and clinical work. The principal point of interest of the author and his collaborators, as well as of the teams he was a member of, were liver inflammation of various etiology, mainly viral (hepatitis B and C) and changes in liver in the course of various clinical forms of brucellosis (etiology: *Brucella abortus*). Published works include studies on: liver functions (mainly research on chromodiagnostic with the use of BSP and ICG), liver pathomorphology (especially with electron microscopy), immunopathology, serology, clinical biochemistry and therapeutical problems (immunostimulation, antiviral treatment with interferons) as well as observations concerning the durability of anti-HBV vaccines. The author discusses also his own articles devoted to hepatology in general and his own monographies on treatment of liver diseases and hepatitis B and C.

**Słowa kluczowe:** wirusowe zapalenia wątroby B i C • bruceloza • chromodiagnostyka chorób wątroby (BSP i ICG) • immunopatologia zapaleń wątroby • ultrastrukturalne zmiany w wątrobie • leczenie przeciwwirusowe

**Key words:** hepatitis B and C • brucellosis • chromodiagnostic of liver disease (BSP and ICG) • immunopathology of liver inflammation • ultrastructural changes in liver • antiviral therapy

**Adres do korespondencji:** Jacek Juszczyk (*Profesor emeritus*), ul. Kartuska 13, 60-471 Poznań, Polska, e-mail: juszczyk@post.pl

Przedstawiany artykuł jest częściowym sprawozdaniem z działalności prowadzonej przez kilkadziesiąt lat życia zawodowego połączonego nierozdzielnie z aktywnością naukową. Nie można więc uznać tekstu ani za pracę pogładową, ani oryginalną, ponieważ dotyczy bardzo wielu wątków. Sam ich wybór jest problematyczny. Dlatego przyjąłem jako zasadę maksymalne ograniczenie omawiania zagadnień podzielonych na wyodrębnione części, jak również redukcji liczby odniesień do piśmiennictwa, także pochodzącego z mojej kliniki. Niejednokrotnie jedna zacytowana praca będzie reprezentowała inne o podobnej tematyce. Z punktu widzenia zasad obowiązujących w czasopiśmie, odnoszących się do sposobu cytowania literatury, nie będą one niestety rygorystycznie przestrzegane, ponieważ ich liczba byłaby nadmierna. Wynika to z faktu, iż w stosunku do wielu prac własnego autorstwa byłbym zmuszony odnosić się do innych doniesień z tego zakresu. Postanowiłem więc, że w części „Piśmiennictwo” będą umieszczone publikacje własne i moich współpracowników, a w tekście zaznaczę inne źródła w sposób skrócony do nazwiska i minimalnych danych bibliograficznych. Umożliwi to zainteresowanym znalezienie odpowiedniego odniesienia bezpośrednio lub poprzez sięgnięcie

do artykułu pierwotnego, który przywoływał danego autora lub zespół autorski. Uważam także, że niezasadne byłoby stosowanie prostych, liniowych zasad prezentacji dorobku, tj. w ujęciu chronologicznym, ponieważ niektóre tematy z natury rzeczy łączy wspólnota „gatunkowa”, a poza tym zasada przedstawiania badań metodą rok – po roku w tym kontekście jest sztuczna.

### Ocena funkcji wątroby

W końcu lat 50. Wheeler, Cranston i Meltzer (*Exptl. Biol. Med.* 1958; 99: 11) udowodnili, że zieleń indocyjaninowa (ICG), barwnik niezbędny do otrzymywania fotografii barwnej, jest eliminowana całkowicie przez wątrobę i może być zastosowana jako test w badaniu rezerwy czynnościowej tego narządu. W USA stosowano w tym celu roztwór wodny ICG. Natomiast w b. NRD, również wykorzystywano ICG (nb. w Niemczech w latach 30. wcześniej, aniżeli w amerykańskim Kodaku) w przemyśle fotograficznym (d. Agfa, później ORWO), lecz dla celów medycznych bardziej stabilny aniżeli wodny okazał się roztwór propandiolowy (Janecki i Seifert: *Dtsch. Gesdws.* 1967; 22: 106).

Test ICG wprowadziliśmy do naszej praktyki w r. 1967, a pierwsza publikacja ukazała się po roku [1], w pierw miejsce odsetki plazmy oczyszczanej z barwnika w ciągu 1 minuty, a później także jako czas półtrwania w minutach. Analizie poddawałem dwie główne fazy eliminacji ICG, stwierdzając, że normalizacja próby następuje wcześniej u 48 chorych z ostrym WZW-B bez cholestazy. Ponieważ wyznaczenie klirensu ICG wymagało pobrania w odstępie kilku minut co najmniej czterech próbek krwi, zastosowaliśmy [2] modyfikację testu, polegającą na pobraniu krwi po 3 i 30 min. z obliczeniem tylko jednego parametru liczbowego, nazwanego przeze mnie współczynnikiem kierunkowym prostej, co wymagało odpowiednich przekształceń matematycznych. U 109 pacjentów z różnymi rodzajami chorób współczynnik  $r$  korelacji wyników w metodzie klasycznej i zmodyfikowanej wyniósł 0,807 ze zmniejszeniem odsetka niewykrywalności zmian w rezerwie czynnościowej wątroby z 26% do 6,4%. Następną modyfikacją było zwiększenie dawki ICG ze zwykle stosowanej 0,5 mg/kg m.c. do 1,0 mg/kg m.c. z oznaczaniem występowania barwnika do 120 godzin od jego podania [3]. U 96 pacjentów z różnymi rodzajami zapalenia wątroby i u 21 osób zdrowych wykryliśmy nie dwie, lecz trzy fazy eliminacji ICG: szybką, pośrednią i wolną, co było nowością w piśmiennictwie. Najwięcej informacji przynosiło oznaczanie czasu półtrwania w fazach szybkiej i wolnej, a w 18% ujawniły się izolowane zaburzenia występujące w fazie wolnej.

Opierając się na założeniach metody Wheelera i wsp., zastosowanej do bromosulfoftaleiny, BSP (*J. Clin. Invest.* 1960; 39: 1131), a także do ICG przez Nambu i wsp. (*Jap. J. Gastroenterol.* 1966; 63: 777) opublikowaliśmy pracę [4] na temat maksymalnego transportu zieleni indocyjaninowej (Tm-ICG) w chorobach mięszu wątrobowego o różnej etiologii, przy zastosowaniu pompy dozującej dożylnie barwnik w dwóch 80-minutowych fazach ze zróżnicowaniem dawkowania, wykazując zaburzenia tego parametru w 96,7% przypadków. Próby z ICG były standardowym badaniem w naszej klinice; przeprowadziliśmy ich kilkaset. Aczkolwiek jest to inny rodzaj badania, o charakterze biochemicznym, wydaje mi się konieczne w tym miejscu, w skrócie, zreferować wyniki badań nad wiązaniem ICG z białkami surowicy, prowadzonych w drugiej połowie lat 70. po początek następnej dekad w związku z doniesieniami Janeckiego i Krawczyńskiego (*Clin. Chem.* 1970; 16: 1008). ICG wiąże się z różnymi frakcjami białek surowicy, w tym także z grupą prostetyczną, jaką są np. lipidy. Zróżnicowanie odsetkowe wiązania jest złożonym procesem związanym z licznymi czynnikami, takimi jak dyslipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej, białkowej, etc. Posługując się metodą rozdzielania chromatograficznego na kolumnie z Sephadexem G200, co wymagało, pomimo automatyzacji, wielogodzinnego dozoru toku analiz, przeprowadzono [5–7] frakcjonowanie *in vitro* surowic po dodaniu do nich ICG u 108 pacjentów z rozpoznaniem *hepatitis* o różnej etiologii, w tym w brucellozie, jak również w cholestazach o podłożu zewnątrzwątrobowym (grupa kontrolna: 17 osób zdrowych). Uzyskane wyniki wskazywały na zróżnicowanie wiązania ICG z różnymi frakcjami składowych białek surowicy krwi, przy czym we frakcji I dotyczyło to lipoproteidów VLDL i LDL, II – HDL i III – albumin. Zmniejszenie statystycznie zwiększone wiązanie z frakcją I z zanikiem łączenia się z frakcją II jest charakterystyczne nie tylko dla ostrego WZW, lecz także dla cholestazy, a w miarę zdrowienia po WZW stopniowo ubywało odsetka wiązania z frakcją I z przyrostem wiązania z frakcją II. Natomiast w terminalnej niewydolności wątroby brak było wiązania z frakcją II.

Próba z ICG jest „młodsza siostrą” testu z zastosowaniem BSP, obciążonemu ryzykiem powikłań, wprowadzonym do użytku klinicznego w końcu lat 40. XX w. (Ingelfinger i wsp., *Gastroenterology* 1948; 11: 646). Badania nad wartością kliniczną testu z BSP stosowanej dożylnie w dawce 5,0 mg/kg m.c. przeprowadziłem u 80 pacjentów z ostrym i przewlekłym WZW [8], pobierając sześciokrotnie krew (do 120 min.) do oznaczenia stężenia BSP w surowicy, co pozwoliło na wyznaczenie szybszej i wolniejszej fazy eliminacji barwnika (w%/min.). Stwierdziłem najbardziej obniżone wartości u pacjentów z cholestazą wewnątrzwątrobową oraz z marskością wątroby oraz w 86% zgodnością z diagramem Touleta (Toulet: *Rev. Méd.* 1968; 9: 131).

O ile ICG eliminuje się wyłącznie przez wątrobę, to BSP także przez nerki w tym większym odsetku, im bardziej obniżona jest rezerwa czynnościowa wątroby, co wykorzystano jako wariant próby, polegającej również na oznaczaniu ww. substancji w moczu (Hanusch i wsp.: *Schw. Med. Wschr.* 1958; 88: 710; Śliwiński: *Wiad. Lek.* 1967; 20: 709). W badaniach własnych [9] wykorzystano uzyskane wyniki na podstawie innego diagramu Touleta opracowanego w końcu lat 80 do badań nad eliminacją moczową BSP (*Arch. Franç. Mal. App. Dig.* 1968; 57: 821). U 30 pacjentów z różnymi postaciami ostrego i przewlekłego WZW (grupa kontrolna 17 osób) stwierdzono statystycznie znamienne zwiększenie wydzielenie BSP (5,0 mg/kg m.c.) po 2 i 24 godz. od podania BSP ze zgodnością z cytowanym diagramem w 65%, co nie stanowiło dostatecznie zadawalającego wyniku.

W pracy doktorskiej (Nagroda im. Józefa Kostrzewskiego Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych) wykorzystalem przedstawiane wyżej techniki oznaczania klirensu barwników testowych z krwi u pacjentów w różnych okresach WZW i marskości, uzupełniając je o zastosowanie BSP i ICG w jednej iniekcji dożylniej oraz określanie czasu pojawienia się BSP i ICG w żółci. Sporządziłem profile jednoczesnej eliminacji obu barwników w zależności od stopnia zmniejszenia rezerwy czynnościowej wątroby, wykazując także, że ICG pojawia się w żółci przed BSP i zawsze dotyczy to już pierwszej, szybkiej fazy eliminacji [10].

Po upływie trzynastu lat od rozpoczęcia badań nad eliminację ICG i BSP, na podstawie protokołów kilkuset takich testów, zwróciłem uwagę na wartości klirensu przekraczające zakres wartości referencyjnych. Przy zastosowaniu nierówności Czebyszewa wyselekcjonowałem [11] 18 takich przypadków wśród prób z BSP i jeden – z ICG, spełniających kryteria hiperepuracji (określenie dla BSP; Toulet i Pagniez: *Rev. Int. Hepatol.* 1968; 18: 537). Hiperepurację stwierdziłem w 11 przypadkach u pacjentów z rozpoznaniem brucellozy przewlekłej i u 3 po krótkiej (maks. 5 miesięcy) ekspozycji na pestycydy (nie cytuję pracy z r. 1971 o zmianach w wątrobie u pracowników tzw. brygad chemizacyjnych rolnictwa). Być może to ekspozycja na pestycydy była podstawowym czynnikiem powodującym opisywane tu zjawisko, ponieważ wszyscy pacjenci, mężczyźni, pracowali w dużych zakładach rolniczych. W pozostałych przypadkach hiperepuracja dotyczyła przede wszystkim pacjentów w okresie rekonwalescencji po durze brzusznej. Wyszukałem hipotezę, że pierwotny czynnik sprawczy pobudza enzymy siatki endoplazmatycznej gładkiej i/lub jest związany z procesami regeneracyjnymi wątroby (dur brzuszny).

Niektóre związki chemiczne, takie jak pochodne kwasu nikotynowego, mają własności zwiększania stężenia bilirubiny



typu pośredniego (Câmpeanu i Câmpeanu: *Munch. Med. Wochenschr.* 1960; 102: 169), co zostało także przez nas wykorzystane z zastosowaniem 300 mg Sadaminy (Xanthinol niacinate) podawanej dożylnie, jako test diagnostyczny (po-branie krwi w czasie: 0, 120 i 180 min.) nie tylko w zespole Gilberta-Meulengracha, lecz także w przewlekłych zapaleniach wątroby o różnej etiologii [12], w tym bez hiperbilirubinemii [13]. Wykazaliśmy statystycznie znamienne zmniejszenie klirensu bilirubiny endogennej, prawdopodobnie na skutek zaburzeń w funkcji mikrosomów wątrobowych. Istotne było to, że test nazwany przez nas KWBE (klirens wątrobowy bilirubiny endogennej) wykrywał także podprogowe zaburzenia przemiany bilirubiny (osoby z patologią wątroby, lecz bez wzrostu stężenia bilirubiny w surowicy).

Badania funkcji wątroby znalazły odzwierciedlenie także w pracach nad stymulacją glikemii po podaniu glukagonu z wyraźnie gorszą odpowiedzią hiperglikemiczną u pacjentów z ostrym WZW [14] oraz nad wpływem w tej samej kategorii chorych glukagonu na stężenie insuliny [15]. Stwierdzono, że insulinenia jest mniejsza po 3 i 15 minutach u chorych w porównaniu z grupą kontrolną, co tłumaczyliśmy zubożeniem wątroby w glikogen w ostrym okresie choroby.

Prowadziliśmy także badania nad wykorzystaniem oznaczania metabolitów kofeiny, paraksantyny, teobrominy i teofiliny (z zastosowaniem technik chromatograficznych) u pacjentów z marskością wątroby i przewlekłymi zapaleniami wirusowymi [16], wykazując duże znaczenie wartości wskaźnika kofeina/metabolity kofeiny (a zwłaszcza paraksantyny) po 8 lub 12 godzinach od spożycia 300 mg kofeiny rozpuszczonej w wodzie – w określaniu zmniejszenia metabolizmu wątrobowego.

Do prac z tego cyklu można także zaliczyć badania nad stężeniem glutationu (występowały kontrowersje w piśmiennictwie tematu) w erytrocytach u chorych z ostrym i przewlekłym WZW [17] z wykazaniem, iż stężenie tego czynnika przeciwdziałającego stresowi oksydacyjnemu jest znamienne statystycznie obniżone w ostrym okresie WZW typu A, B i C (cztery seryjne oznaczenia w czasie 0, 2, 6 i 10 tyg.), jak również u ok. 60% pacjentów z *hepatitis chronica C*.

## Patomorfologia wątroby

Pierwsze biopsje wątroby w ośrodku poznańskim po kilkuletniej przerwie rozpocząłem wykonywać w r. 1968. We wczesnych latach 50. XX. w. zabieg ten stosował igłą własnej konstrukcji prof. Stefan Kubicki, zanim objął nowe stanowisko pracy w Warszawie. Ukończyłem tam pod jego kierownictwem kurs hepatologiczny organizowany przez Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego. Zastosowanie techniki Menghiniego umożliwiło bardzo bezpieczne uzyskiwanie bioptatów ocenianych przez zespół specjalistów z Zakładu Anatomii Patologicznej AM, w którym pracowałem jako wolontariusz począwszy od IV roku studiów na Wydziale Lekarskim, pod kierownictwem prof. Janusza Groniowskiego. Tak więc, w praktyce, powstał nieformalny zespół zainteresowanych hepatologią, należących do prawie tego samego pokolenia, potencjalnych autorów przyszłych prac z zakresu hepatologii, wielokrotnie cytowanych w zamieszczonym tu piśmiennictwie, byli to: Wiesława Biczysko, Małgorzata Błotna, Roman Meissner, Wiesława Salwa, Grażyna Zengteler, Jan Żeromski. Spotkanie klinicysty z patologiem dawało szansę na głębszą analizę przypadków, co zaowocowało pierwszymi w polskim piśmiennictwie

opisami przypadku autoimmunologicznego zapalenia wątroby [18], jak i pierwszymi opisami ostrego alkoholowego zapalenia wątroby (3 przypadki) z uwzględnieniem obrazów tkanki wątrobowej przy zastosowaniu mikroskopu elektronowego [19]. W omawianym tu i w późniejszym okresie powstało szereg prac dzięki znakomitym umiejętnościom w zakresie patologii, a w tym – mikroskopii elektronowej, Pani dr med. Wiesławy Biczysko, obecnie profesor medycyny, której dedykuję to opracowanie. Znaczna część z nich została opublikowana, choć niektóre, o absolutnie unikalnym charakterze, czekają na opracowanie; myślę tu o prawdopodobnie jedynej na świecie dokumentacji zmian w wątrobie w pierwszych kilkunastu minutach wstrząsu spowodowanego ostrą reakcją nadwrażliwości na nowokainę i o zmianach morfologicznych w wątrobie, w tym ultrastrukturalnych w bedsoniazie (obecnie: chlamydioza).

Spośród artykułów kwalifikowanych do kategorii kazuistycznych wyróżniam pierwszy w piśmiennictwie opis zmian w hiperbilirubinemii pozapalnej [20] z wykazaniem degeneracji siateczki śródplazmatycznej ze zwiększeniem obecności włókien siateczki i kolagenu w przestrzeniach Dissego. Opublikowaliśmy także [21] porównawcze obrazy zmian w ośmiu przypadkach zróżnicowanych pod względem zaawansowania zmian, postaciach przewlekłego WZW: typu przetwałego i agresywnego, ze wskazaniem miejsc, w których dochodzi do postępującego włóknienia oraz rozluźnienia struktury międzykomórkowej.

W połowie lat 70. ub. w. ukazało się pierwsze opracowanie w piśmiennictwie światowym poświęcone zmianom ultrastrukturalnym w wątrobie chorych na ostrą i przewlekłą brucellozę [22]. Wykazano, iż w okresie ostrym zakażenia *Brucella abortus* martwica rozplywna hepatocytów przypomina obrazy ostrego WZW, a immunologiczne podłoże tych zmian mogą pośrednio sugerować liczne limfocyty gromadzące się w miejscach zmian martwiczych, natomiast ultrastrukturalne cechy komórek nabłonkowych są podobne do występujących w ziarninie gruźliczej. W brucellozie przewlekłej występowały znamiona namnażania się włókien kolagenowych w obrębie przestrzeni bramno-żółciowych, jak również w przestrzeniach Dissego i międzykomórkowo. Charakterystyczna była zmienność nasilenia zmian i brak wykładników marskości wątroby.

Przedstawione techniki chromodiagnostyczne, testy obciążenia sadaminą, pełny profil badań biochemicznych oraz serologicznych, zmiany obserwowane w mikroskopii świetlnej i elektronowej były podstawą opracowania hepatologicznych problemów brucellozy na podstawie 166 przypadków ostrej, podostrej, pierwotnie i wtórnie przewlekłej brucellozy o etiologii *Brucella abortus*, z uwzględnieniem sekwencyjnej dynamiki zmian, jako pracy habilitacyjnej [23], przyjętej w r. 1979.

W tym samym roku ukazała się (Nagroda Polskiego Towarzystwa Patologów) obszerna praca [24] na temat wirusa B zapalenia wątroby. Poza opisem na podstawie literatury przedmiotu własności fizycznych, chemicznych i biologicznych podjęto próbę odtworzenia cyklu replikacyjnego HBV z uwzględnieniem badań własnych przy użyciu techniki elektronowo-mikroskopowej.

## Przyczynki do immunopatologii zapalenia wątroby

Ponieważ WZW, jak i inne choroby wątroby mają podłoże immunologiczne, badania nad niektórymi aspektami takiej

etiopatogenezy wydają się naturalną konsekwencją zainteresowań klinicysty. Patrząc wstecz, zdaje sobie sprawę, iż nie było to przedmiotem moich podstawowych zatrudnień na gruncie tej nauki, lecz miało tylko charakter przyczynkowej, ściśle powiązanej, co zrozumiałe, z dostępnymi w danym okresie metodami badawczymi. W późnych latach 60. ub. w., kiedy kształtowały się zręby obecnej interpretacji immunopatologii WZW przeprowadziliśmy u 67 pacjentów z ostrym WZW sekwencyjne (do 60 dnia choroby) badania nad występowaniem czynnika reumatoidalnego i przeciwciał przeciwjądrowych [25], wykazując w 67% przypadków obecność czynnika reumatoidalnego i w 7% przeciwciał przeciwjądrowych w surowicy we wczesnych fazach zakażenia z ustępowaniem w okresie rekonwalescencji a pozostawianiem u pacjentów z narastającą hipergammaglobulinemią. Natomiast w przewlekłym zapaleniu wątroby typu przetrwałego lub aktywnego z dodatnim HBsAg wykryliśmy metodą immunofluorescencji pośredniej [26] w 34% obecność czynnika LE i brak innych, „standardowych” autoprzeciwciał przeciwtkankowych.

Głębsze badania nad potencjalnym znaczeniem struktury HBsAg w immunopatogenezie WZW typu B zaowocowały pracą na temat mikroheterogenności tego antygeny, opublikowanej w 1984 r. [26]. We wnioskach podkreślono, że o ile w badaniach metodą immunoelektroforezy tandemowej występują identyczne cechy HBsAg pochodzącego od zróżnicowanych subpopulacji pacjentów, o tyle immunoelektroforeza krzyżowa pozwala na wyodrębnienie trzech dystansów wędrówki: najkrótszy jest u chorych na ostre WZW z wydłużaniem się wraz z przewlekaniem się choroby. Ponadto, elektroforeza powinowactwa ujawniła dwa warianty HBsAg, zahamowany i nie zahamowany przez lektynę. Wyróżniono różne „profile” antygeny w wysokim stopniu skorelowane z fazą zakażenia.

W celu bliższego określenia znaczenia anty-HBc w klasie IgM przeprowadziliśmy badania [27] nad ich występowaniem z zastosowaniem zmodyfikowanego testu wykrywającego. Zgodnie ze znanymi danymi z piśmiennictwa najwyższe wartości występowały w ostrej fazie WZW B, lecz jeśli są one nadal względnie wysokie jest to ujemny czynnik predykcyjny zdrowia, a ponadto – wykryliśmy pozytywną korelację pomiędzy anty-HBc tej klasy a aktywnością polimerazy DNA-HBV, z narastaniem zmian w okresie zaostrenia procesu. Sugeruje to, (podobnie jak poglądn Marinosa i wsp.: *Hepatology* 1994; 19: 303), że oznaczanie tych przeciwciał powinno być brane pod uwagę w kwalifikacji do leczenia interferonem przewlekłego WZW B. Pogląd ten w pewnej mierze znalazł odzwierciedlenie w wynikach badań przeprowadzonych u 34 pacjentów leczonych interferonem  $\alpha$ -2b [28]. U pacjentów odpowiadających na relatywnie krótką, 4-miesięczną monoterapię stężenia anty-HBcIgM (i glutationu) były niższe, aniżeli u nie odpowiadających, jak również niższe były stężenia ww. przeciwciał po 4 tygodniach od zakończenia leczenia.

### Odpowiedź serologiczna w zakażeniu HCV

Po wprowadzeniu w r. 1989 testów serologicznych umożliwiających wykrywanie przeciwciał przeciw temu wirusowi, początkowo testami I, a następnie dalszych generacji, opublikowaliśmy kilka prac na temat rozkładu i typów reaktywności przeciwko antygenom strukturalnym i niestrukturalnym wirusa, co było w tym czasie także tematem innych doniesień w piśmiennictwie. U osób anty-HCV-dodatnich w teście II generacji w 88% przypadków potwierdzano obecność tych przeciwciał z zastosowaniem sześćoantygenowego testu typu immunoblot

z najczęściej wykrywalnymi (w 96%) przeciwciałami anty-NS4 i anty-C2 i z reaktywnością z 4–6 antygenami [29]. Potwierdziliśmy to w badaniach sekwencyjnych u chorych z posttransfuzyjnym ostrym WZW C z przechodzeniem zakażenia w przewlekłe w 65% [30], jak i następnej serii w badaniach u chorych z przewlekłą postacią zakażenia z zastosowaniem innego rodzaju testu typu Western blot [31]. Z kolei, w zależności od producenta, jednoczesność występowania przeciwciał przeciwko antygenom strukturalnym i niestrukturalnym mieściła się w przedział 81–91%, a w kilku procentach były to tylko przeciwciała przeciwko jednej z ww. kategorii [32].

Po przeprowadzeniu kilkuset badań z zastosowaniem przesiewowych testów III generacji i prób Western-blot III generacji stwierdziliśmy [33], że ustalenie wzorca odpowiedzi humoralnej kształtuje się nie wcześniej, aniżeli po 6 miesiącach od zakażenia. Poza tym, brak było związku pomiędzy typem odpowiedzi serologicznej a wynikami histopatologicznych badań biopunktatów wątrobowych. Trzykrotnie powtarzane testy pozwoliły na zaproponowanie specyficznych wzorców odpowiedzi, co nazwane zostało wskaźnikiem blot-indeks. Przeprowadzone wówczas przez nas badania miały znaczenie dla uściślenia rozpoznań przed rozpowszechnieniem się diagnostyki na poziomie molekularnym (wykrywanie RNA HCV).

### Problemy terapeutyczne

Dzieli się na dwa główne nurty: leczenie przewlekłych zapaleń wątroby typu B i C. Pierwsza praca z tego zakresu pochodzi jednak z 1968 r. [34] i dotyczy kazuistyki: wymiennego przetoczenia krwi w śpiączce wtrobowej (metodę zaproponował Trey: *N. Engl. J. Med.* 1966;274: 475), zakończonego wybudzeniem i wyzdrowieniem pacjenta. Związek metody ze skutkiem okazał się przypadkowy, lecz dla młodego lekarza wydarzenie to miało szczególne znaczenie.

W końcu lat 70. i na początku lat 80. ub. w., najpierw w ośrodku warszawskim, (zespół prof. Bertolda Kassura), a następnie także w poznańskim (zespół prof. Witolda Kiczki) prowadzono szeroko zakrojone badania nad skutecznością leczenia przewlekłego WZW B przy pomocy wyciągów z grasicy cielęcej, TFX-Polfa. Przypadało to na okres nasilającej się krytyki leczenia przewlekłego WZW B lekami o działaniu immunosupresyjnym, przede wszystkim enkortonem. Rezygnując ze szczegółowego omówienia różnych wątków z tego zakresu, odwołuję się tylko do oceny pewnego etapu badań [35]. W ośrodku warszawskim stosowano różne formy immunostymulacji. TFX badany w Warszawie i w Poznaniu wykazywał również takie właściwości. Brak było toksyczności leku, poprawiały się parametry odpowiedzi komórkowej, dochodziło do zatrzymania lub regresu postępu zapalenia i/lub włóknienia w tkance wątrobowej u przeszło połowy leczonych, dochodziło do poprawy biochemicznej, natomiast nie zmniejszała się częstość eliminacji HBsAg.

Wprowadzenie do terapii interferonu miało przełomowe znaczenie w terapii przewlekłego WZW typu B. Stało się także początkiem współpracy wieloośrodkowej. Jej wyrazem są prace z końca lat 90. i z dalszych dekad, kiedy to wprowadzono inne kategorie leków, w tym IFN z rybawiryną w leczeniu przewlekłego WZW typu C.

W początku lat 90., jako wynik współpracy międzyośrodkowej, publikowaliśmy prace na temat skuteczności terapii IFN naturalnym [36] i rekombinowanym [37], jednym z wariantów





Dziewczynka miała w 1967 r. osiem lat. Zapadła na wirusowe zapalenie wątroby i w trzeciej dobie hospitalizacji doszło do rozwoju śpiączki wątrobowej IV stopnia. Przeprowadziliśmy wielogodzinne, wymienne przetoczenie krwi (dzięki umiejętnościom [obecnie] prof. Laury Wołowickiej; to Pani stojąca za pacjentką). Dziecko odzyskało przytomność i zostało wypisane do domu w okresie wczesnej rekonwalescencji (zdjęcie z tego dnia). Metoda ta ostatecznie nie sprawdziła się u większości innych pacjentów. Na zdjęciu – nieco z tyłu, „starszy Pan” na tle obrazu przedstawiającego Świętych Cyryla i Metodego, to mój pierwszy szef i nauczyciel, dr med. Kazimierz Neyman. Zawsze mówił, że medycyna nie jest rodzoną siostrą dogmatyki. Dodaje od siebie: jest tylko „dalszą krewną” statystyki, co oczywiście o niczym nie rozstrzyga.

IFN rekombinowanego, tylko w ośrodku poznańskim [38], a następnie, badanie wieloośrodkowe, lamiwudyną [39].

Publikacje na temat skuteczności monoterapii IFN, jak wtedy stosowano to w innych krajach u przewlekłe zakażonych HCV [40], miały dalsze konsekwencje po wprowadzeniu leczenia pegylowaną postacią IFN z rybawiryną. M.in. zaowocowało to dwoma wieloośrodkowymi badaniami ogólnopolskimi, których byłem koordynatorem. Uzyskano wyniki zgodne z innymi doniesieniami z piśmiennictwa na ten temat: u 150 pacjentów leczonych PegIFN- $\alpha$ -2b odsetek trwałej odpowiedzi wirusologicznej wyniósł 59% [41], a po Peg IFN- $\alpha$ 2b u 466 pacjentów 55,7%, przy czym dla genotypu 1 był niższy, 51,1%, a dla zakażonych genotypem nie-1 wyniósł 88,5% [42]. W badaniach nad niepożądanymi efektami leczenia (95 pacjentów), związanymi ze stosowaniem rybawiryny, wykazaliśmy niewielki wzrost stężenia bilirubiny u 17% pacjentów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny w 30% po pierwszym miesiącu terapii oraz u 16% zwiększenie stężenia żelaza w krwi obwodowej; konieczność redukcji dawki rybawiryny dotyczyła 37% [43].

We współpracy z zespołem prof. Wiesława Trzeciaka wykazaliśmy, iż obecność swoistych przeciwciał anti-E2, u zakażonych genotypem 1b, przed wszczęciem terapii może służyć jako marker prognostyczny wyników leczenia przeciwwirusowego; natomiast nie mają takiego znaczenia mutacje w regionie ISDR i innych fragmentach domeny NS5 [44].

## Szczepienia anti-HBV

Wprowadzenie szczepień przeciwko HBV miało przełomowe znaczenie w prewencji tych zakażeń, co uruchomiło liczne procedury wdrożeniowe, w tym informacje na temat sytuacji w naszym kraju [45], gdzie m.in. w naszej Klinice prowadzono badania rejestracyjne szczepionki Engerix-B. Umożliwiło to także ocenę efektywności szczepień po kilku latach, korzystając z własnego materiału [46]. U większości osób bez ochronnego miana przeciwciał po zakończeniu szczepienia podstawowego podanie kolejnych dawek przypominających spowodowało wytworzenie ochronnego miana przeciwciał. Wykazano również, że po upływie 3,5 lat od podania trzeciej dawki z cyklu szczepienia podstawowego, miano ochronne anti-HBs wykazano u 80% osób i było ono 25-krotnie mniejsze od miana pierwotnego. U większości osób bez ochronnego miana przeciwciał po zakończeniu szczepienia podstawowego podanie kolejnych dawek przypominających spowodowało wytworzenie ochronnego miana przeciwciał. Po zastosowaniu szczepionki Gen-H-B-Vax miano ochronne uzyskało 90,3% szczepionych [47].

## Varia

Ograniczając do minimum sprawozdanie ze swojej aktywności na polu hepatologii i rezygnując z cytowania wielu opublikowanych pozycji, uważam – mimo tego – za wskazane przywołanie kilku z nich. Pierwsza, to krytyczne uwagi do

haseł hepatologicznych w Polskim Sowniku Medycznym Polskiej Akademii Nauk, z 1982 r. [48], ponieważ zamieszczono w nim nadszpiewanie wiele błędnych definicji oraz informacji z tego zakresu. Druga, to wybór jednej z serii „Wiadomości hepatologicznych”, które publikowałem na łamach Polskiego Tygodnika Lekarskiego; jest to piąty artykuł tego cyklu z bardzo aktualnym tytułem [49]. Następne zaś, są wyborem z kilku monografii, które powstawały w miarę upływu lat pracy, jako rodzaj podsumowań jej toku [50–54].

I ostatnia [55] z cytowanych, ponieważ mieści się w niej synteza znaczenia wątroby, od narządu kultowego po potraktowanie go jako pretekstu do sytuowania węzłowych filozoficznych zagadnień medycyny w przeszłości i w teraźniejszości.

Zamieszczony dokument fotograficzny jest natomiast dla mnie jedną z najbardziej znaczących pamiątek z lekarskiego życia.

## Piśmiennictwo:

1. Juszczyk J: Funktionelle Ujoviridin-Clearnce bei Hepatitis-infectiosa-Kranken. *Ztsch Ges Inn Med Grenzgeb*, 1969; 24: 867–72
2. Juszczyk J: Modyfikacja próby z zielenią indocyjaninową. *Pol Arch Med Wewn*, 1971; 46: 295–304 (praca opublikowana także w języku rosyjskim przez niemieckie wyd. *Medicamentum*, 1972; 2: 37–40)
3. Juszczyk J, Grala B, Adamek J i wsp.: Eliminacja zieleni indocyjaninowej (ICG) w chorobach wątroby w warunkach zwiększonego obciążenia barwnikiem i przedłużonego czasu dokonywania pomiarów. *Pol Arch Med Wewn*, 1976; 56: 119–31
4. Juszczyk J, Adamek J, Kryska A: Transport maksymalny zieleni indocyjaninowej (Tm-ICG) w chorobach mięszu wątrobowego. *Pol Arch Med Wewn*, 1977; 57: 395–406
5. Juszczyk J, Kryska A, Adamek J, Dybizbańska A: Wiązanie zieleni indocyjaninowej (ICG) z białkami surowicy krwi u chorych na brucelozę. *Pol Arch Med Wewn*, 1977; 57: 385–94
6. Juszczyk J, Dybizbańska A, Kryska A i wsp.: Wiązanie zieleni indocyjaninowej (ICG) z białkami surowicy w różnych chorobach wątroby. *Pol Arch Med Wewn*, 1979; 62: 306–14
7. Juszczyk J, Kryska A, Dybizbańska A: Wiązanie zieleni indocyjaninowej (ICG) z białkami surowicy krwi w przebiegu ostrego wirusowego zapalenia wątroby i w śpiączce wtrobowej. *Pol Arch Med Wewn*, 1982; 67: 15–22
8. Juszczyk J: Próba bromosulfotaleinowa (BSP). Wartość diagramu Toleta w różnicowaniu heptopatii. *Pol Tyg Lek*, 1971; 26: 1772–75
9. Juszczyk J: Eliminacja moczowa bromosulfotaleiny (BSP) jako test diagnostyczny w chorobach wątroby. *Pol Tyg Lek*, 1973; 28: 286–89
10. Juszczyk J: Chromodiagnostyka chorób wątroby z użyciem zieleni indocyjaninowej i bromosulfotaleiny. *Prace Kom Med Dośw Pozn Tow Przyj Nauk Wyd Lek*, 1971; 42: 149–66
11. Juszczyk J: Czy istnieje zjawisko zwiększonego klirensu wątrobowego? *Pol Tyg Lek*, 1983; 38: 367–69
12. Juszczyk J, Kiczka W, Adamek J i wsp.: Klirens wątrobowy bilirubiny endogennej po obciążeniu Sadaminą (*Xanthinol niacinate*) w hepatopatii brucelozowej i w przewlekłym zapaleniu wątroby. *Pol Tyg Lek*, 1975; 30: 1303–5
13. Juszczyk J, Kryska A, Adamek J: Ocena wartości klinicznej klirensu wątrobowego bilirubiny endogennej po obciążeniu sadaminą u chorych z przewlekłymi hepatopatiami bez hiperbilirubinemii. *Pol Tyg Lek*, 1976; 31: 1921–24
14. Kiczka W, Juszczyk J: Wpływ glukagonu na poziom glukozy we krwi chorych na wirusowe zapalenie wątroby. *Pol Tyg Lek*, 1973; 28: 2001–4
15. Kiczka W, Juszczyk J, Adamek J i wsp.: Wpływ glukagonu na wydzielanie insuliny w ostrym wirusowym zapaleniu wątroby. *Pol Tyg Lek*, 1975; 30: 1295–98
16. Jodynis-Liebert J, Flieger J, Matuszewska A, Juszczyk J: Serum metabolite/caffeine ratios as a test for liver function. *J Clin Pharmacol*, 2004; 44: 338–47
17. Świątek K, Juszczyk J: Reduced glutathione concentration in erythrocytes of patients with acute and chronic viral hepatitis. *J Vir Hepatitis*, 1997; 4: 139–41
18. Juszczyk J, Zawilska K, Żeromski J: Toczniove zapalenie wątroby (*lupoid hepatitis*). *Pol Arch Med Wewn*, 1968; 41: 659–63
19. Juszczyk J, Meissner J, Grzybkowska B, Wojtalik A: Alkoholowe zapalenie wątroby. *Pol Arch Med Wewn*, 1972; 48: 201–9
20. Juszczyk J, Biczysko W, Meissner R: Przypadek hiperbilirubinemii pozapalnej z oceną zmian morfologicznych wątroby w mikroskopie świetlnym i elektronowym. *Pol Arch Med Wewn*, 1973; 50: 39–46
21. Biczysko W, Meissner R, Zengtelar G, Juszczyk J: Porównawcze badania elektronowo-mikroskopowe w przewlekłym przetrwałym i przewlekłym agresywnym zapaleniu wątroby. *Pol Arch Med Wewn*, 1974; 52: 229–38
22. Biczysko W, Juszczyk J, Błotna M, Kiczka W: Ultrastructure of the liver in human brucellosis. *Pol Med Scienc Hist Bull*, 1975; 15: 219–29
23. Juszczyk J: Hepatologiczne problemy brucelozy. *Pol Tyg Lek*, 1978; 33: 553–55 (*Dział: streszczenia prac habilitacyjnych*)
24. Biczysko W, Juszczyk J: Wirus B zapalenia wątroby (własności fizyczne, chemiczne i biologiczne oraz cykl replikacyjny z uwzględnieniem badań własnych przy użyciu techniki elektronowo-mikroskopowej). *Post Biol Kom*, 1979; 6: 151–69
25. Wierchowicki M, Juszczyk J, Kozłowski W: The rheumatoid factor and antinuclear antibodies in patients with viral hepatitis. *Pol Med J*, 1969; 8: 580–83
26. Juszczyk J, Jarczewska K, Kiczka W i wsp.: Autoprzeciwciała i antygenemia HBs w przewlekłym przetrwałym i przewlekłym agresywnym zapaleniu wątroby. *Pol Tyg Lek*, 1975; 30(46): 1905–8
27. Juszczyk J, Migdalski P, Flieger J i wsp.: Anty-HBcIgM w ostrym i przewlekłym zapaleniu wątroby – analiza ilościowa. *Hepatol Pol*, 1996; 3: 211–17
28. Migdalski P, Juszczyk J, Bolewska B, Świątek K: Steżenie anty-HBcIgM i zredukowanej formy glutationu (GSH) – czynniki prognostyczne efektywności leczenia interferonem  $\alpha$ -2b chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu B. *Hepatol Pol*, 1998; 5: 201–9
29. Juszczyk J, Flieger J, Migdalski P, Skalisz H: Liatek HCV: sześciointygenowy test potwierdzenia przeciwciała snty-HCV. *Przeg Epid*, 1992; 46: 11–17
30. Juszczyk J, Migdalski P, Flieger J: Potransfuzyjne wirusowe zapalenie wątroby typu nie-A, nie-B; analiza serologiczna zakażeń wywołanych wirusem C. *Przeg Epid*, 1993; 47: 217–31
31. Juszczyk J, Flieger J, Migdalski P, Skalisz H: Anty-HCV przeciwko antygenom strukturalnym i niestrukturalnym wirusa C zapalenia wątroby u osób seropozytywnych w teście II generacji. *Przeg Epid*, 1992; 46: 159–65
32. Juszczyk J, Kłos M, Flieger J i wsp.: Anty-HCV przeciwko antygenom strukturalnym i niestrukturalnym. *Diagn Lab*, 1993; 29: 13–18
33. Migdalski P, Juszczyk J, Flieger J i wsp.: Odpowiedź humoralna w zakażeniach wirusem C zapalenia wątroby; rodzaje anty-HCV i typy reaktywności oceniane wskaźnikiem blot-indeks. *Przeg Epid*, 1996; 50: 15–22
34. Neyman K, Juszczyk J, Wolko K, Wołowicka L: Przypadek śpiączki wątrobowej leczonej wymiennym przetaczaniem krwi. *Pol Tyg Lek*, 1968; 33: 873–75
35. Juszczyk J: Ocena wstępnych wyników leczenia przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby (HBsAg+) wyciągiem z grasicy cięcej (TFX-Polfa). *Pol Tyg Lek*, 1984; 39: 1085–89
36. Cianciara J, Gładysz A, Juszczyk J i wsp.: Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B interferonem (Wellferon) z poprzedzającym i bez poprzedzającego leczenia kortykosteroidami – wstępne wyniki wielośrodkowej, podwójnie ślepej próby. *Pol Arch Med Wewn*, 1992; 88: 430–36
37. Cianciara J, Gładysz A, Juszczyk J i wsp.: Intron  $\alpha$ -2b (Intron A) w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B *Zeszyty Hepatologiczne* 1993, nr 6; na podstawie: *Zeszyty Hepatologiczne – wydanie specjalne (Wybór prac oryginalnych)*, red. Juszczyk J, Warszawa, 1999, Rhone-Poulenc, 55–59
38. Bolewska B, Juszczyk J, Adamek J: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia interferonem  $\alpha$ -2c pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B po 3 latach obserwacji. *Hepatol Pol*, 1996; 3: 167–73
39. Mazur W, Król F, Cianciara J i wsp.: A multi-center open study to determine the effect of lamivudine on HBV DNA clearance and to assess the safety of the regimen in patients with chronic hepatitis B infection. *Med Sci Monit*, 2001; 8(4): CR257–62



40. Juszczak J, Cianciara J, Gładysz A: Leczenie preparatem Intron A przewlekłych zapaleń wątroby typu C. *Zeszyty Hepatologiczne* 1993, nr 6; na podstawie: *Zeszyty Hepatologiczne – wydanie specjalne (Wybór prac oryginalnych)*, red. Juszczak J, Warszawa, 1999, Rhone-Poulenc, 68–71
41. Juszczak J, Białkowska J, Bolewska B i wsp.: Pegylowany interferon  $\alpha$ -2b i rybawiryna w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. *Pol Merk Lek*, 2004; 16: 353–57
42. Juszczak J, Baka-Ćwierz B, Beniowski M i wsp.: Pegylowany interferon  $\alpha$ -2A z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. *Przeg Epid*, 2005; 59: 651–60
43. Adamek A, Adamek J, Juszczak J: Częstość występowania niedokrwistości hemolitycznej w trakcie kombinowanego leczenia przewlekłych zapaleń wątroby typu C interferonem  $\alpha$ -2b i rybawiryną. *Pol Merk Lek*, 2004; 17: 443–45
44. Kmiecik D, Kruszyna Ł, Migdałski P i wsp.: Mutations within protein kinase R-binding domain of NS5 protein of hepatitis C virus (HCV) and specificity of HCV antibodies in pretreatment sera of HCV-chronically infected patients and their effect on the result of treatment. *Jpn J Infect Dis*, 2006; 59: 92–99
45. Juszczak J: Programme of vaccination against hepatitis B in Poland, w: *Progress in hepatitis B immunization*, red. Coursaget P, Tong MJ, Colloque INSERM/John Libbey Eurotext Ltd., Montrouge (France), 1990; 447–50
46. Juszczak J, Barańkiewicz G: Odległe wyniki szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B przy użyciu rekombinowanej szczepionki Engerix B. *Przeg Epid*, 1992; 46: 271–79
47. Juszczak J, Rokossowski H, Krajewska M, Piątek A: Odpowiedź humoralna u pracowników służby zdrowia po szczepionce Gen-H-B-Vax przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby. *Przeg Epid*, 1991; 45: 11–16
48. Juszczak J: Uwagi krytyczne uwagi do haseł hepatologicznych w *Polskim Sowniku Medycznym Polskiej Akademii Nauk*. *Pol Tyg Lek*, 1982; 37: 117–20
49. Juszczak J: Wiadomości hepatologiczne (5). Czy możliwe jest kontrolowanie włóknienia wątrobowego? *Pol Tyg Lek*, 1984; 39: 475–78
50. Gładysz A, Juszczak J: *Leczenie chorób wątroby*, Volumed, Wrocław, 1996
51. Juszczak J: *Wirusowe zapalenia wątroby*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 1999
52. Juszczak J: *Hepatitis C: patogeneza i terapia*, Termedia, Poznań, 2009
53. Juszczak J: *Hepatitis B: patogeneza i leczenia*, Termedia, Poznań, 2010
54. Juszczak J: *Zakażenia przenoszone przez krew i preparaty krwiopochodne*, Biomedica, Warszawa, 1996
55. Juszczak J: *Wątroba jako narząd metafizyczny*, w: *Medycyna u progu XXI wieku, filozofia i technika leczenia*, red. Imieliński K, Polska Akademia Medycyny, Warszawa, 1994; 56–70