

MEDICAL SCIENCE

R E V I E W

Medical Journal for Continuous Education

HEPATOLOGIA

2012
Rocznik

pod redakcją
Prof. dr hab. n. med. Marty Wawrzynowicz-Syczewskiej



Medical Science Review – Hepatologia

Współautorzy:

Janina Andrzejewska (Szczecin)
Dariusz Bielec (Lublin)
Anna Boroń-Kaczmarek (Szczecin)
Joanna Cielecka-Kuszyk (Warszawa)
Michał Cizek (Warszawa)
Aneta Cybula-Walczak (Warszawa)
Maria Czapryńska (Szczecin)
Dorota Dybowska (Bydgoszcz)
Robert Flisiak (Białystok)
Paulina Godzik (Warszawa)
Marek Gołębiowski (Warszawa)
Waldemar Halota (Bydgoszcz)
Ewa Janczewska-Kazek (Mysłowice)
Irena Jankowska (Warszawa)
Konrad Jarosz (Szczecin)
Jerzy Jaroszewicz (Białystok)
Krzysztof Jurczyk (Szczecin)
Ewa Karpińska (Szczecin)
Agnieszka Kołakowska (Warszawa)
Marcin Komorowski (Warszawa)

Maciej Kosieradzki (Warszawa)
Łukasz Laurans (Szczecin)
Anna Liberek (Gdańsk)
Kazimierz Madaliński (Warszawa)
Piotr Małkowski (Warszawa)
Bogdan Marek (Zabrze)
Marta Markiewicz-Zięba (Lublin)
Anita Olczak (Bydgoszcz)
Ryszard Pacho (Warszawa)
Anatol Panasiuk (Białystok)
Joanna Pawłowska (Warszawa)
Małgorzata Pawłowska (Bydgoszcz)
Arkadiusz Pisula (Mysłowice)
Ewa Stachowska (Szczecin)
Joanna Ścieszka (Katowice)
Krzysztof Tomasiewicz (Lublin)
Dariusz Wasiak (Warszawa)
Marta Wawrzynowicz-Syczewska (Szczecin)
Alicja Wiercińska-Drapało (Warszawa)

ISSN 1730-5039

© Index Copernicus International S.A., 2012

Publikowane dla:

Polskie Towarzystwo Hepatologiczne
ul. Arkońska 4
74-455 Szczecin
tel. 091 431 62 42
www.pasl.pl

Adres Redakcji/Wydawca:

ul. Wiertnicza 36A
02-952 Warszawa
tel. 22 205 81 07, fax 22 205 81 01
e-mail: p.zwierzchowska@indexcopernicus.com

Redaktor prowadzący: Paula Zwierzchowska

e-mail: p.zwierzchowska@indexcopernicus.com

Reklama: Paula Zwierzchowska

e-mail: p.zwierzchowska@indexcopernicus.com

Warunki prenumeraty:

Cena zeszytu: 50 PLN

Prosimy o składanie zamówień pod nr tel. 22 205 81 07

Indeksowane w Index Copernicus: 4,25

Nakład 600 egz.

Szanowni Czytelnicy,

Jak co roku, oddajemy do Państwa dyspozycji rocznik „Hepatologii”, interdyscyplinarne wydanie naukowo-dydaktyczne, poświęcone różnym aspektom diagnostyki, kliniki i terapii chorób wątroby. Spektrum zagadnień jest tradycyjnie dość szerokie, tak aby każdy zainteresowany hepatologią znalazł dla siebie coś interesującego. Wśród 19 artykułów, wybranych do tegorocznego wydania, znalazły się najnowsze doniesienia na temat leczenia przewlekłych zapaleń wątroby i czynników predykcyjnych dobrej odpowiedzi terapeutycznej, zagadnienia związane z kwalifikacją i dyskwalifikacją chorego do zabiegu przeszczepienia wątroby, problemy wątrobowe w ciąży, diagnostyka zmian ogniskowych w wątrobie, wybrane zagadnienia hepatologii wieku dziecięcego i wiele innych.

Mam nadzieję, że lektura tego wydania będzie dla Państwa przyjemnością i cennym źródłem wiedzy przydatnej w codziennej praktyce zawodowej.

W imieniu Komitetu Naukowego i Komitetu Organizacyjnego XVI Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego zachęcam Kolegów do dalszej współpracy i współtworzenia kolejnych wydań roczników „Hepatologii”.

Redaktor wydania
Prof. dr hab. n. med. Marta Wawrzynowicz-Syczewska

Żółtaczka u niemowląt i starszych dzieci – algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego

Jaundice in neonates and older children. Algorithms for diagnosis and treatment

Irena Jankowska¹, Anna Liberek², Joanna Pawłowska¹

¹ Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania, Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

² Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

Summary: Most jaundice in newborn and infants is benign, but because of the potential toxicity of bilirubin early diagnosis and treatment of neonatal hyperbilirubinemia is important in the prevention of risk of severe hyperbilirubinemia and bilirubin-induced encephalopathy (kernicterus). The aim of this article is to underline the main causes of prolonged neonatal jaundice, discuss the risk factors for severe hyperbilirubinemia, distinguish between physiologic and pathologic jaundice of the newborn and focus on the proper diagnosis and treatment. Every neonatal jaundice lasting more than 2 weeks needs urgent investigation, beginning with examination of the stool color, and blood tests with total and conjugated serum bilirubin. If neonatal cholestasis is confirmed, the child should be referred to a pediatric gastroenterology for investigations and treatment. Premature infants have multifactorial cholestasis and need a modified approach to the evaluation of cholestasis. Biliary atresia is a common cause of neonatal cholestasis, which requires surgery within 60 days of life for better prognosis. Early diagnosis and treatment of cholestasis in neonates play an important role in prevention of liver complication and liver transplantation.

Słowa kluczowe: hiperbilirubinemia • niemowlęta • cholestaza • algorytm

Key words: hyperbilirubinemia • infants • cholestasis • algorithm

Adres do korespondencji: Irena Jankowska, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania Instytutu-Pomnika Centrum Zdrowia Dziecka, Al. Dzieci Polskich 20, 04-740 Warszawa, Polska, e-mail: i.jankowska@czd.pl

Żółtaczką nazywamy stan, w którym występuje żółte zabarwienie twardówek, błon śluzowych i skóry spowodowane odkładaniem się w tkankach bilirubiny w wyniku jej zwiększonego stężenia we krwi [1–3]. Uważa się, iż po przekroczeniu stężenia 2,5 mg/dl, bilirubina zaczyna dyfundować do tkanek.

Prawidłowe stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi wynosi 0,3–1,0 mg/dl, z czego >80% to bilirubina wolna.

U osób dorosłych zażółcenie twardówek jest zwykle zauważalne gdy stężenie bilirubiny całkowitej wynosi ok. 2 mg/dl, natomiast u noworodków żółtaczka ujawnia się przy stężeniu bilirubiny we krwi wynoszącym ok. 5–7 mg/dl [1–5].

Bilirubina jest barwnikiem żółciowym powstającym w procesie rozpadu hemu, pochodzącego przede wszystkim (w ok.

75%) z rozpadających się erytrocytów, a także w ok. 25% z ich nieaktywnej produkcji.

Bilirubina całkowita składa się z:

- bilirubiny **wolnej** (inaczej zwanej niesprężonej, nie związanej, pośredniej) oraz
- bilirubiny **związanej** (sprężonej, bezpośredniej).

Bilirubina **wolna** we krwi łączy się z albuminami i jest transportowana do wnętrza hepatocytów. Bilirubina wolna nie przenika przez błonę podstawną kłębuszków nerkowych i w związku z tym nie przedostaje się do moczu, jest ona nierozpuszczalna w wodzie. Może natomiast przenikać przez barierę krew–mózg i w dużych stężeniach działać neurotoksycznie [1,4,10].

Bilirubina **związana** powstaje w wyniku sprzężenia (połączenia) bilirubiny z kwasem glukuronowym jako glukuronid bilirubiny (**sprzężanie bilirubiny zachodzi w hepatocytach**), nie łączy się ona z białkami krwi, dzięki czemu z łatwością przedostaje się przez błonę filtracyjną nefronu, do moczu; jest też rozpuszczalna w wodzie. Bilirubina wydzielana przez wątrobę do żółci przedostaje się do światła jelita, gdzie na skutek działania bakterii ulega utlenieniu do stercobilinogenu.

Etiologia żółtaczek jest złożona, a ich klasyfikację można oprzeć o różne kryteria.

Najpowszechniej stosowany jest podział na żółtaczki [2,3]:

1. z przewagą bilirubiny wolnej (pośredniej);
2. z przewagą bilirubiny związanej (bezpośredniej).

Ad 1. Żółtaczki wieku noworodkowego-niemowlęcego z przewagą stężenia bilirubiny wolnej

Aktualnie stosuje się następujące pojęcia i definicje [1,2,4]:

Cieźka hiperbilirubinemia: stężenie bilirubiny całkowitej przekracza $340 \mu\text{mol/l}$ podczas pierwszych 28 dni życia.

Krytyczna hiperbilirubinemia: stężenie bilirubiny całkowitej przekracza $425 \mu\text{mol/l}$ podczas pierwszych 28 dni życia.

Ostra encefalopatia bilirubinowa – ostre objawy kliniczne toksycznego działania bilirubiny na ośrodkowy układ nerwowy, występujące w pierwszym tygodniu życia, wywołane toksycznym działaniem bilirubiny na zwoje podstawne oraz różne jądra pnia mózgu.

Objawy ostrej encefalopatii bilirubinowej:

- stadium wczesne: zaburzenia świadomości, zmniejszenie napięcia mięśniowego, osłabienie odruchu ssania;
- stadium pośrednie: umiarkowany stupor, drażliwość, zwiększone napięcie mięśniowe; może wystąpić gorączka i piskliwy płacz (tzn. o wysokiej częstotliwości dźwięku), niekiedy naprzemiennie z sennością i zmniejszonym napięciem mięśni;
- stadium zaawansowane: ułożenie odgięciowe (opistotonus), przenikliwy płacz, brak odruchu ssania i połykania, bezdechy, gorączka, głęboki stupor lub śpiączka, niekiedy drgawki, zgon.

Kernicterus – żółtaczka jąder podkorowych – oznacza przewlekłe i trwałe zmiany w mózgu jako następstwo toksycznego działania bilirubiny.

Objawy żółtaczki jąder podkorowych obejmują: pozapiramidową postać mózgowego porażenia dziecięcego, upośledzenie słuchu, dysplazję szkliwa zębów, porażenie spojrzania w górę oraz rzadziej, upośledzenie rozwoju intelektualnego. U większości tych niemowląt w okresie noworodkowym wystąpiły objawy ostrej encefalopatii bilirubinowej.

Żółtaczka u noworodków występuje bardzo często; w większości jest łagodna, ale z powodu potencjalnej toksyczności bilirubiny, noworodki wymagają pilnego monitorowania w celu wyodrębnienia grupy, u których istnieje ryzyko wystąpienia ciężkiej hiperbilirubinemii i/lub ostrej encefalopatii w związku z podwyższonym stężeniem bilirubiny.

Od wielu lat trwają dyskusje na temat jednoznacznego ustalenia wartości stężenia bilirubiny stanowiącej zagrożenie dla centralnego układu nerwowego noworodka, a w konsekwencji momentu wdrożenia leczenia mającego na celu obniżenie jej poziomu, tym bardziej, że doniesienia ostatnich lat podkreślają „dobroczynną” rolę bilirubiny jako antyoksydanta [1,2,4,10]. Ma to znaczenie szczególnie w pierwszych dniach życia, zwłaszcza u wcześniaków, u których inne antyoksydanty jeszcze nie wykazują aktywności. W sytuacjach narażenia na stres oksydacyjny bilirubina w niewielkich stężeniach może działać jako neuroprotektor.

Do żółtaczek z przewagą bilirubiny wolnej u noworodków zalicza się [1–10]:

1. żółtaczkę fizjologiczną;
2. żółtaczkę związaną z karmieniem piersią;
3. żółtaczki wywołane podwyższonym stężeniem bilirubiny wolnej o innej etiologii – hiperbilirubinemie z przewagą bilirubiny wolnej.

1. Żółtaczka fizjologiczna – wzrost stężenia bilirubiny wolnej w osoczu obserwowany w pierwszych dniach życia, który wynika z nadmiernego wytwarzania bilirubiny, zaburzeń transportu bilirubiny, zaburzeń metabolizmu wątrobowego, nasilonego krążenia jelitowo – wątrobowego [1,2,4].

Żółtaczka fizjologiczna występuje u około 60–70% noworodków donoszonych i u ok. 80% przedwcześnie urodzonych, w dobrym stanie klinicznym. Zazwyczaj, oprócz podwyższonego stężenia bilirubiny wolnej nie stwierdza się innych odchyleń w wynikach badań laboratoryjnych.

Kryteria pozwalające rozpoznać żółtaczkę fizjologiczną:

- pojawia się po upływie 24 godziny życia;
- stężenie bilirubiny całkowitej nie przekracza 12 mg/dl ($205 \mu\text{mol/l}$) u noworodków donoszonych, 15 mg/dl ($257 \mu\text{mol/l}$) u noworodków urodzonych przedwcześnie;
- ustępuje bez leczenia w ciągu 7 dni po urodzeniu u noworodków donoszonych a 14 dni u noworodków urodzonych przedwcześnie (u karmionych piersią może utrzymywać się dłużej).

2. Żółtaczka związana z karmieniem piersią – u ok. 50% dzieci karmionych piersią żółtaczka jest bardziej nasiloną ($>15 \text{ mg/dl}$) i ma tendencję do przedłużania się [2,5,6,9].

Wyróżnia się żółtaczkę związaną z karmieniem piersią:

- wczesną (w pierwszym tygodniu życia, stężenie bilirubiny przekracza 12 mg/dl , najwyższe stężenia między 3–6 dobą życia);
- późną (rozwija się pod koniec pierwszego tygodnia życia i może trwać do 12 tygodni. Stężenie bilirubiny pod koniec drugiego tygodnia może dochodzić do 30 mg/dl).

Patomechanizm żółtaczki związanej z karmieniem piersią jest złożony [2,5,6]. Aktualnie przyjmuje się, że za wystąpienie żółtaczki odpowiada obecna w mleku kobiecym beta-glukuronidaza, która odpowiedzialna jest za rozkład bilirubiny związanej w jelitach, co prowadzi do zwiększonej reabsorpcji jelitowo-wątrobowej bilirubiny. Sugeruje się związek ze zmniejszonym wydalaniem bilirubiny. Żółtaczka tego typu często występuje u wcześniaków karmionych piersią. Potwierdzeniem rozpoznania jest obniżenie się stężenia bilirubiny w surowicy krwi o 2 mg/dl w stosunku do wartości wyjściowych, po 12–48 godzinnej przerwie

Tabela 1. Hiperbilirubinemia z przewagą bilirubiny wolnej okresu noworodkowo-niemowlęcego.

Nadprodukcja bilirubiny		
Nadmierny rozpad krwinek czerwonych	Gromadzenie się krwi poza łożyskiem naczyniowym	Policytemia
- Niedokrwistość hemolityczna - Alloimmunologiczna - Rh, ABO, inne układy grupowe - Autoimmunologiczna, - Nieimmunologiczna np. leki - Niedobory enzymów krwinkowych (np. dehydrogenazy glukozy-6 fosforanowej, kinazy pirogronianowej - Hemoglobinopatie, talasemie - Wrodzone defekty błony komórkowej erytrocytów np. sferocytoza - Spowodowane lekami - Spowodowane zakażeniem	- Wybroczyny - Krwiaki (krwiak podokostnowy, przedgłowie) - Sinica zastoinowa - Naczyniaki - Krwawienia wewnątrzczaszkowe i płucne - Połknięta krew	- Opóźnione zaciśnięcie pępowiny - Noworodek matki chorej na cukrzycę - Przewlekła hipoksja płodowa: noworodek matki palącej, duża wysokość n.p.m.) - Transfuzja matczyno-płodowa lub bliźniak-bliźniak
Nasilone krążenie jelitowo-wątrobowe	Upośledzony metabolizm wątrobowy	Zmniejszona absorpcja wątrobowa:
Zmniejszona perystaltyka - Zbyt mała podaż pokarmu - Zwężenie odźwiernika - Leki Niedrożność mechaniczna - Zarośnięcia i zwężenia - Choroba Hirschprunga - Niedrożność smółkowa	Obniżona aktywność transferazy glukuronowej - rodzinna żółtaczka niehemolityczna typ 1 i 2 (zespół Criglera-Najjara), - Zespół Gilberta - Niedoczynność tarczycy - Niedoczynność przysadki - Wcześnieństwo - Galaktozemia	- Przetrwwały przewod żylny - Zablokowanie receptorów wewnątrzkomórkowych przez leki, składniki pokarmu kobiecego

w karmieniu piersią. Nie wszyscy autorzy są zgodni, że należy przerywać karmienie naturalne, uważając, że może to zaburzyć proces karmienia.

Nie ma dowodów, że dodatkowa podaż płynów przyspiesza wydalanie bilirubiny.

3. Żółtaczki patologiczne wywołane podwyższonym stężeniem bilirubiny wolnej [1–4,7,8,10]

- Kryteria rozpoznania żółtaczki patologicznej** u noworodka, związanej z hiperbilirubinemią z przewagą bilirubiny wolnej:
- żółtaczka pojawia się w pierwszej dobie życia;
 - stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy przekracza normy dla żółtaczki fizjologicznej;
 - żółtaczka przedłużająca się >7 dni u noworodków доно- szonych i >14 dni u wcześniaków (z wyjątkiem noworod- ków karmionych piersią),
 - wzrost stężenia bilirubiny >0,5 mg/dl/h i 5 mg/dl/d;
 - występują odchylenia w badaniu przedmiotowym.

Przyczyny hiperbilirubinemii wolnej u noworodków i nie- mowląt przedstawiono w Tabeli 1.

- Zalecane postępowanie w celu ustalenia przyczyn hiperbi- lirubinemii u noworodka (wiek płodowy co najmniej 35 ty- godni) z przewagą bilirubiny wolnej [2,3,10]:
- badanie kliniczne (wywiady dotyczące: przebiegu ciąży i porodu, leków żyjących przez matkę w czasie ciąży, żółtaczki lub chorób wątroby u rodzeństwa, sposobu ży- wienia dziecka, zabarwienia moczu i stolca);
 - oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej i związanej;
 - oznaczenie u matki noworodka grupy krwi, czynnika Rh, pośredniego odczynu Coombsa;

- u noworodków matek Rh-ujemnych i z grupą krwi O ozna- czenie grupy krwi, czynnika Rh, bezpośredniego odczy- nu Coombsa;
- morfologia z rozmazem oraz oznaczeniem retikulocytozy;
- oznaczenie białka ostrej fazy (CRP) i/lub prokalcytoniny;
- badania serologiczne w kierunku zakażeń z grupy TORCH oraz badanie ogólne i bakteriologiczne moczu (ew. w za- leżności od wywiadu i badania przedmiotowego: posiew krwi, ew. płynu mózgowo-rdzeniowego);
- stężenie białka całkowitego i albuminy, stosunek stężenia bilirubiny (mg/dl) do albuminy (g/dl);
- badanie moczu na obecność substancji redukujących;
- oznaczenie aktywności urydylotransferazy galaktozo-I-fos- foranu w erytrocytach;
- badanie stężenia hormonów tarczycy.

U noworodka leczonego fototerapią, u którego wywiad ro- dzinny lub pochodzenie wskazują na możliwość wystąpienia niedoboru dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD), a reakcja na fototerapię jest słaba, należy oznaczyć aktywność G6PD (w Polsce rzadki problem ponieważ niedobór G6PD występuje częściej u osób pochodzących z krajów basenu Mo- rza Śródziemnego, Środkowego Wschodu, Półwyspu Arab- skiego, Azji Południowo-Wschodniej i Afryki) [1–4,7,8,10].

Leczenie wybranych postaci żółtaczek z przewagą bilirubiny wolnej u dzieci

Leczenie żółtaczki uzależnione jest od jej etiologii i wie- ku dziecka.

W żółtaczce z przewagą bilirubiny wolnej, która u noworod- ka grozi ostrą encefalopatią bilirubinową z ryzykiem wystą- pienia żółtaczki jąder podstawy mózgu (kernikterus) należy

Tabela 2. Wytyczne zastosowania fototerapii u noworodków z hiperbilirubinemią na podstawie urodzeniowej masy ciała (według Wong RJ i wsp. [11]).

Masa ciała (gram)	Stężenie bilirubiny (mg/dl)	
	Noworodki zdrowe	Noworodki chore
<1000	5–7	4–6
1001–1500	7–10	6–8
1501–2000	10–12	8–10
2001–2500	12–15	10–12

dążyć do szybkiego zmniejszenia stężenia bilirubiny w surowicy krwi poniżej poziomu neurotoksycznego [1–4,7,8,10].

W celu obniżenia stężenia bilirubiny w surowicy krwi stosuje się [1–4,7,8,10,11]:

- nawadnianie – pomimo, iż nie stwierdzono bezpośrednio wpływu nawadniania na stężenie bilirubiny w surowicy, to jednak niektóre noworodki, zwłaszcza karmione piersią mogą być nieco odwodnione w pierwszych dniach życia i wymagają dodatkowego podawania płynów i kalorii;
- indukcję enzymów sprzęgających – podawanie fenobarbitalu w dawce 2,5–5 mg/kg m.c./24 h (indukuje aktywność transferazy glukuronowej i ligandy);
- fototerapię (światło białe o długości fali 400–500 nm, światło niebieskie – długość fali 425–475 nm powoduje przemianę bilirubiny do bezbarwnych produktów, nieszkodliwych dla komórek, rozpuszczalnych w wodzie i łatwiej wydalanych z organizmu) prowadzoną w sposób ciągły lub przerywany;
- transfuzję wymienną w celu: usunięcia nadmiaru bilirubiny, usunięcia krwinek noworodka opłaszczonych przeciwciałami matki i wolnych matczyńskich przeciwciał oraz w celu skorygowania niedokrwistości;
- immunoglobuliny – w przypadku choroby hemolitycznej z izoimmunizacją, jeśli stężenie bilirubiny wzrasta pomimo intensywnej fototerapii do stężeń będących wskazaniem do transfuzji wymiennej.

Stosowanie fototerapii, transfuzji wymiennej lub obu tych metod jednocześnie, wymaga uwzględnienia masy ciała dziecka i stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy. Do oceny konieczności zastosowania w/w metod leczenia stosuje się odpowiednie nomogramy przedstawiające dopuszczalne stężenie bilirubiny w stosunku do godzin życia dla noworodków o różnej dojrzałości (uwzględniając wiek ciążowy, wiek po urodzeniu i występowanie czynników ryzyka).

U zdrowych donoszonych noworodków fototerapię należy rozważyć przy stężeniach bilirubiny [2,11]:

- 12 mg/dl w 2 dobie życia;
- 15 mg/dl w 3 dobie życia;
- >17 mg/dl w późniejszych dniach życia.

Wytyczne zastosowania fototerapii u noworodków na podstawie urodzeniowej masy ciała przedstawiono w Tabeli 2. W przypadku obecności czynników ryzyka, stanów chorobowych zwiększających szkodliwość bilirubiny leczenie należy rozpoczynać wcześniej.

Transfuzję wymienną wykonuje się w przypadku hiperbilirubinemii ze współistniejącą hypoalbuminemią, jeśli inne metody lecznicze zawodzą [1–4,8,10].

Wskazania:

1. nieskuteczna fototerapia;
2. choroba hemolityczna;
3. obrzęk płodu i niewydolność krążenia u noworodków z chorobą hemolityczną;
4. stężenie bilirubiny w krwi pępowinowej >4,5 mg/dl;
5. wzrost bilirubiny o 0,5 mg/dl na godzinę lub o ponad 5 mg/dl w ciągu 10 godzin;
6. objawy ostrej encefalopatii bilirubinowej.

W przypadku nasilonej choroby hemolitycznej (rozpoznany prenatalnie obrzęk płodu, ciężka niedokrwistość) zabieg wykonuje się jak najszybciej po urodzeniu noworodka oraz natychmiast u każdego noworodka z objawami ostrej encefalopatii spowodowanej bilirubiną (obniżone napięcie mięśniowe, wyginanie się w łuk, kręczy tylny karku, opistotonus, gorączka czy krzyk o wysokiej częstotliwości).

W zespole Crigler-Najjara typu I u noworodka zastosowanie ma transfuzja wymienna krwi w sytuacji zagrożenia ostrej encefalopatii spowodowanej bilirubiną, a następnie fototerapia. Podstawową terapią w wieku niemowlęcym i wczesnodziecięcym jest systematyczne stosowanie fototerapii (ok. 12 h) w celu utrzymywania stężenia bilirubiny w surowicy krwi poniżej 20 mg/dl. Przeszczepienie wątroby powinno być wykonane, zanim dojdzie do powikłań neurologicznych (za optymalne uważa się wykonanie przeszczepienia wątroby w wieku ok. 4–6 lat życia). Istnieją pierwsze doniesienia o przeszczepieniu hepatocytów [3,12,13].

W zespole Crigler-Najjara typu II – skuteczny jest fenobarbital 5–10 mg/kg/24h (cw. fenazon, chloropromazyna) – stymuluje UDP-glukuronylotransferazę.

W galaktozemii stosuje się dietę bezmleczną [14,15].

W zakażeniu – leczenie często początkowo empiryczne,, a następnie w zależności od czynnika etiologicznego, wyników badań dodatkowych w tym CRP/prokalcytoniny, wyników badań bakteriologicznych [1,2,4,10].

W przypadku gdy żółtaczka utrzymuje się co najmniej 2 tygodnie lub dziecko sprawia wrażenie chorego należy ponownie ocenić stężenie bilirubiny całkowitej i związanej i jeżeli stężenie bilirubiny związanej jest zwiększone rozpocząć diagnostykę przyczyn cholestazy [16–22].

U starszych dzieci hiperbilirubinemia z przewagą stężenia we krwi bilirubiny wolnej najczęściej jest związana z [13,19–23]:

1. czynnikiem infekcyjnym;
2. schorzeniami hemolitycznymi;
3. zespołem Gilberta;

Tabela 3. Schemat diagnostyki i leczenia w wybranych wrodzonych hiperbilirubinemi.

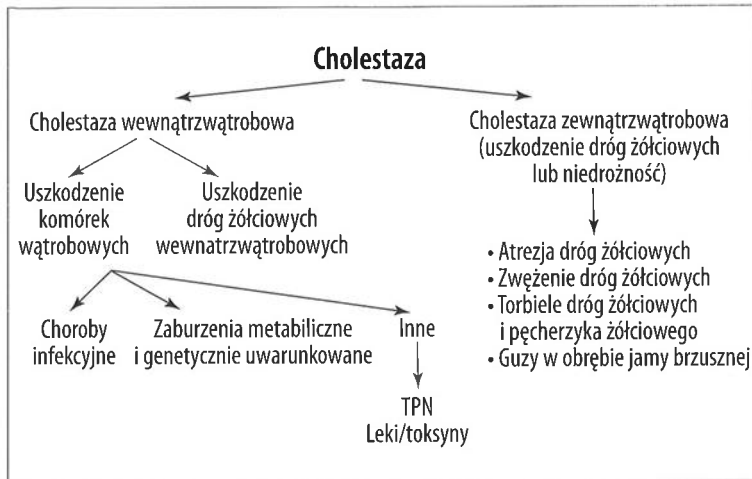
Schorzenie	Objaw	Lokalizacja chromosomowa	Mutacja genu	Waynoka bade dodatkowych	Uwagi	Leczenie	
Zespół Criglera-Najjara typu I	Ciężka żółtaczka z dużym stężeniem bilirubiny wolnej (20–45 mg/dl), ujawniająca się w pierwszych dniach życia	2q37.1	UGT1A1, UGT1, GNT1, BILIQTL1	Mutacja genu UGT1 – całkowity brak aktywności UGT w hepatocytach	Prawidłowa aktywność aminotransferaz I GGTP	Zagrażająca ostra encefalopatia bilirubinowa, kernikterus	Ciągła fototerapia, przeszczepienie wątroby
Zespół Criglera-Najjara typu II	Żółtaczka o łagodniejszym przebiegu niż typ I (stężenie bilirubiny <20 mg/dl)	2q37.1	UGT1A1, UGT1, GNT1, BILIQTL1	Mutacja genu UGT1 – zmniejszenie aktywności UGT (<10% normy)	Prawidłowa aktywność aminotransferaz I GGTP	Zwykle ujawnia się po okresie noworodkowym	Ew. fenobarbital
Zespół Gilberta	Żółtaczka – hiperbilirubinemia z przewagą bilirubiny wolnej (zwykle <5 mg/dl) narastająca w okresie głodu, odwodnienia)	2q37.1	UGT1A1, UGT1, GNT1, BILIQTL1	Mutacja genu UGT1 kodującego UDP-glukuronylo-transferazę (UGT),	Prawidłowa aktywność aminotransferaz I GGTP	Częsty (do 7% populacji, często bezobjawowy, obniżenie stężenia bilirubiny po fenobarbitalu, nie powoduje uszkodzenia wątroby	Nie jest konieczne
Zespół Dubina-Johnsona	Żółtaczka cholestatyczna: Podwyższone stężenie bilirubiny związanej, w wątrobie gromadzi się czarny barwnik, brak uwidocznienia pęcherzyka żółciowego w badaniach obrazowych)	10q24.2	Dubin ABC2,	Mutacja genu CMOAT (ang. canalicular multispecific organic anion transporter)	Prawidłowa aktywność aminotransferaz I GGTP, kwasów żółciowych Charakterystyczny obraz koproporfiryn w moczu (w większości isomer I (80%) zamiast izomeru III) Prawidłowe wydalenie koproporfiryn w moczu Zwolniona eliminacja BSP I ponowny wzrost po 90 min.	Większość pacjentów asymptomatyczna, nasilenie żółtaczki może występować po estrogenach, w ciąży	Brak, unikanie leków, estrogenów nasilających żółtaczkę
Zespół Rotor	Żółtaczka cholestatyczna: Podwyższone stężenie bilirubiny związanej, nie dochodzi do odkładania się czarnego pigmentu w wątrobie	12p12.2 12p12.2-p12.1	SLC01B3,	Homozygotyczna mutacja SLC01B1 (1B1) lub SLC01B3 (1B3) (ang. solute carrier organic anion transporter family)	Opóźniona eliminacja BSP, jednak bez następczego zwiększenia stężenia, zwiększone wydalenie z moczem koproporfiryny I	Występowanie w niemowlęctwie i u dzieci starszych	Brak swoistego leczenia

4. toksycznym działaniem leków.

Zespół Gilberta to uwarunkowane genetycznie łagodne zaburzenie metabolizmu bilirubiny w wątrobie spowodowane

mutacją genu *UGT1A1* w locus 2q37, który koduje enzym urydylodwufosfoglukuronylotransferazę (UGT), objawiające się nieznacznym podwyższeniem stężenia bilirubiny wolnej we krwi [13,19]. Choroba jest dziedziczona w sposób

Rycina 1. Schemat podziału przyczyn cholestazy.



autosomalny recesywny. Występuje u 5–7% populacji, znacznie częściej u mężczyzn. Pierwsze objawy pojawiają się zwykle w wieku młodzieńczym, chociaż ostatnio ukazują się doniesienia o występowaniu przedłużającej się żółtaczki w okresie niemowlęcym u osób z tą mutacją.

Podwyższone stężenie bilirubiny jest zwykle rozpoznawane przypadkowo lub w związku ze stwierdzeniem żółtaczki twarówek. Niekiedy przy wzroście stężenia bilirubiny występują bóle brzucha, nudności, osłabienie i zwiększona senność.

Narastanie objawów obserwuje się po dłuższym okresie głodzenia, wysiłku fizycznym, spożyciu alkoholu i w czasie infekcji (gorączki) oraz w okresie stresu i przed miesiączką.

Zaburzenie to nie prowadzi do uszkodzenia wątroby, nie wymaga leczenia. W zespole Gilberta często obserwuje się nadwrażliwość na leki między innymi: irynotekan, niesteroidowe leki przeciwzapalne, propofol, leki przeciwwirusowe i inne.

Schemat postępowania diagnostycznego w hiperbilirubinemiiach wrodzonych przedstawiono w Tabeli 3.

Hyperbilirubinemie polekowe spowodowane są między innymi [1–10]:

- nasileniem hemolizy erytrocytów: penicylina, rybawiryna, chinina;
- obniżeniem wychwytu bilirubiny przez hepatocyt: probenecid, rifampicina;
- upośledzonym wiązaniem bilirubiny z albuminami: sulfonamidy, aspiryna;
- upośledzonym sprzężaniem bilirubiny z kwasem glukuronowym: chloramfenikol, chlorambucyl, streptomycyna, progesteron, rifampicina.

W diagnostyce różnicowej hiperbilirubinemii z przewagą stężenia bilirubiny wolnej w wieku ponoworodkowym należy również uwzględnić **wrodzone** defekty wewnątrzkrynkiowe, defekty błony komórkowej, enzymopatie, hemoglobinopatie, talasemie, **choroby metaboliczne** jak niedoczynność tarczycy oraz **przyczyny nabyte** jak nabyte defekty zewnątrzkrynkiowe immunologiczne z autoimmunizacji (z obecnością przeciwciał p/krwinkowych typu ciepłego [idiopatyczne, w przebiegu innych chorób lub polekowe], z obecnością przeciwciał przeciwwkrwinkowych typu zimnego [idiopatyczne, w przebiegu zakażeń], z alloimmunizacji (np. hemolityczna reakcja poprzetoczeniowa) oraz przyczyny nieimmunologiczne

lub urazowe (w przebiegu zakażenia, działania czynników chemicznych i fizycznych (leki, toksyny, jady), zespoły fragmentacji erytrocytów (np. u osób ze sztucznymi zastawkami, stentami, w przebiegu tzw. hemoglobinurii „marszowej”, zespołu hemolityczno-mocznicowego, zespołu DIC oraz ciężkich oparzeń) czy wtórnie w przebiegu innych chorób [1–10].

Ad 2. Hiperbilirubinemia z przewagą bilirubiny związanej – cholestaza wieku noworodkowo-niemowlęcego

Cholestazą nazywamy zespół objawów klinicznych i biochemicznych wywołanych różnymi czynnikami, prowadzącymi do mechanicznego zatrzymania odpływu żółci lub czynnościowego upośledzenia funkcji wydzielniczej wątroby [3,16,17].

O cholestazie mówimy, jeśli:

- stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy wynosi co najmniej 5 mg/dl (85 μ mol/l) a stężenie bilirubiny związanej przekracza wartości >1 mg/dl (17,1 μ mol/l);
- stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy wynosi >5 mg/dl (85 μ mol/l), a stężenie bilirubiny związanej >20% wartości bilirubiny całkowitej.

Do parametrów oceniających cholestazę (oprócz stężenia bilirubiny związanej) należą oznaczenia:

- stężenia kwasów żółciowych we krwi;
- aktywności GGTP;
- aktywności fosfatazy zasadowej (mało przydatny parametr u niemowląt z cholestazą ze względu na podwyższoną często frakcję kostną związaną z występującą u tych dzieci krzywicą).

Istnieją przypadki „bezzółtaczkowe” cholestazy, gdy bez podwyższonego stężenia bilirubiny stwierdza się podwyższenie jednego z w/w parametrów. Do takich sytuacji klinicznych należy np. początkowe stadium mukowiscydozy czy PSC.

Objawy kliniczne cholestazy: żółtaczka o różnym nasileniu, zmienne zabarwienie stolców, często powiększenie wątroby, rzadziej śledziony, niekiedy świąd skóry.

Cholestazę dzielimy w zależności od przyczyny na **zewnątrzwątrobową** oraz **wewnątrzwątrobową** (Rycina 1) [3,18,20–31].

- **cholestaza zewnątrzwątrobową** – wynik utrudnionego odpływu żółci z dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych;

Tabela 4. Niektóre cechy różnicujące cholestazę zewnątrzwątrobową i wewnątrzwątrobową.

	I. Cholestaza zewnątrzwątrobową	II. Cholestaza wewnątrzwątrobową
Stolce	Odbarwione	Zabarwione
Pęcherzyk żółciowy w usg	Brak	Obecny
Przechodzenie znacznika do jelit w scyntygrafii wątroby *	Brak	Obecne
Wynik badania histopatologicznego wątroby	Zastój żółci, proliferacja kanalików żółciowych, włóknienie	Zastój żółci, nacieki zapalne ołbrzymiokomórkowe, martwica komórek
Obecność dróg żółciowych w cholangiografii śródoperacyjnej	Brak	Obecne

* Brak przechodzenia znacznika do jelit w scyntygrafii wątroby pozwala podejrzewać cholestazę zewnątrzwątrobową, ale może mieć również miejsce w przypadku dzieci z niedoborem alfa-1 antyproteazy, mukowiscydozą, PFIC oraz zespołem Alagille’a.

- **cholestaza wewnątrzwątrobową** – efekt uszkodzenia komórek wątroby lub hipoplazji (skąpości) dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych.

Najczęstsze przyczyny **cholestazy zewnątrzwątrobowej okresu niemowlęcego**:

- niedrożność dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych;
- torbiele dróg żółciowych;
- zwężenie dróg żółciowych;
- anomalie przewodu żółciowo-trzustkowego;
- kamica dróg żółciowych.

Różnicowanie pomiędzy cholestazą wewnątr- i zewnątrzwątrobową może ułatwić znajomość kryteriów wymienionych w Tabeli 4.

Najczęstszą przyczyną cholestazy zewnątrzwątrobowej u niemowląt jest atrezja dróg żółciowych [22,23]. Etiologia atrezji jest nadal niewyjaśniona, przypuszczalnie w wyniku działania pewnego czynnika (np. wirusowego lub toksycznego) zostaje zapoczątkowana destrukcyjna odpowiedź immunologiczna uszkadzająca prawidłowo wykształcone drogi żółciowe. W dużej części przypadków żółtaczka i acholiczne stolce są zauważalne po upływie 2 tygodni od urodzenia. U około 1/3 chorych cholestaza jest obecna od urodzenia, co przepowiada ciężki, gorszy prognostycznie przebieg choroby. U dzieci tych w 20% przypadków obserwuje się różnego rodzaju anomalie rozwojowe (polisplenia, asplenia, wady układu krążenia, przełożenie trzew). Atrezja dróg żółciowych jest chorobą postępującą, o złym rokowaniu. Nieleczona nieuchronnie prowadzi do żółciowej marskości wątroby i zgonu w ciągu pierwszych 2 lat życia (ponad połowa dzieci umiera już w okresie niemowlęcym). U dzieci z hiperbilirubinemią z przewagą stężenia bilirubiny związanej stwierdza się również podwyższoną aktywność wątrobowych enzymów kanalikowych (GGTP, fosfataza alkaliczna) i hepatocytarnych (ALAT, ASPAT). Pomocne w rozpoznaniu są badania obrazowe: USG jamy brzusznej – stwierdza się zmiany dotyczące pęcherzyka żółciowego (mały, obkurczony, słabo- lub niewidoczny), scyntygrafia wątroby z pochodnymi kwasu iminodwuoctowego znakowanymi technetem 99m (brak przechodzenia znacznika do jelit), badanie histologiczne wycinka wątroby (zmiany typowe to proliferacja przewodów żółciowych, kanalikowy i wewnątrzkomórkowy zastój żółci oraz wrotne i/lub okołowrotne zapalenie i włóknienie z czopami żółci w przewodach). W wątpliwych przypadkach może być konieczna laparotomia ze śródoperacyjną cholangiografią [3,22,23].

Należy podkreślić, że istotne znaczenie ma dobrze zebrany wywiad dotyczący koloru stolca. Stolec odbarwiony (acholiczny) stwierdza się w cholestazie zewnątrzwątrobowej (utrudniony pasaż żółci do jelit), jednak istnieją często problemy z jego właściwą interpretacją przez rodziców (często mylony jest stolec szary z jasno-żółtym). Dodatkowo w niektórych schorzeniach takich jak niedobór alfa-1 antyproteazy („antytrypsiny”), mukowiscydozie czy rodzinnych cholestazach (PFIC, zespół Alagille’a) również utrudniony jest pasaż żółci do jelit np. w badaniu scyntygraficznym stwierdza się brak pasażu izotopu (N-pochodnych kwasu iminodiocowego znakowanych Tc99) do dwunastnicy.

W związku z tym przed zakwalifikowaniem dziecka do zabiegu operacyjnego i/lub laparoskopii zwiadowczej należy wykonać konieczne oznaczenie alfa-1 antyproteazy oraz chlorków w pocie oraz wykonać badania dodatkowe w celu wykluczenia cholestaz rodzinnych (Tabela 5).

Po wykluczeniu zewnątrzwątrobowej etiologii cholestazy należy przeprowadzić szczegółową diagnostykę przyczyn cholestazy wewnątrzwątrobowej [3,16,17,20–31].

Do najczęstszych przyczyn cholestazy wewnątrzwątrobowej zalicza się:

Choroby infekcyjne:

- zespół TORCH (T – toksoplazmoza, O – others (inne), R – różyczka, C – cytomegalia, H – herpes);
- zakażenia bakteryjne: posocznica, zakażenie układu moczowego, kiła, listerioza;
- zakażenia wirusowe: HBV, HAV, HCV, Coxackie B, ECHO, Varicella, Parvovirus;
- inne zakażenia, np. gruźlica.

Niektóre schorzenia metaboliczne:

- niedobór alfa 1 antytrypsiny;
- mukowiscydoza;
- zespół Alagille’a;
- postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową (PFIC) typu 1,2 lub 3;
- nawracająca rodzinna łagodna cholestaza wewnątrzwątrobową (BRIC);
- galaktozemia;
- tyrozynergia;
- hemochromatoza noworodkowa;
- wrodzona nietolerancja fruktozy;

Tabela 5. Schemat diagnostyki i leczenia w wybranych genetycznie uwarunkowanych cholestazach rodzinnych.

Choroba	Objawy kliniczne	Diagnostyka	Leczenie
Zespół Alagille’a	Cholestaza, charakterystyczny fenotyp, wada serca (najczęściej zwężenie obwodowych tętnic płucnych), wady kręgosłupa (najczęściej kręgi motyle), wady gałki ocznej (embriotoxon posterior, wzmożona pigmentacja siatkówki)	Należy stwierdzić 3 z 5 cech, defekt genu Jagged 1 (<i>JAG1</i>), chromosom 20p12	UDCA, rifampicyna, c.z.o.ż, LTx
PFIC1	świąd skóry, żółtaczka, niskorosłość, hepatomegalia	Prawidłowa aktywność GGTP, wysokie stężenie kwasów żółciowych, mutacja genu <i>ATP8B1</i> , 18q21-q22	UDCA, rifampicyna, uzupełnianie niedoborów witamin, c.z.o.ż, zespolenie krętnico- kątnicze, LTx
PFIC2	świąd skóry, żółtaczka, niskorosłość, hepatomegalia	Prawidłowa aktywność GGTP, wysokie stężenie kwasów żółciowych, mutacja genu <i>ABCB11</i> , 2q24	UDCA, rifampicyna, uzupełnianie niedoborów witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, c.z.o.ż, zespolenie krętnico- kątnicze, LTx
PFIC3	świąd skóry, żółtaczka, hepatomegalia	Podwyższona aktywność GGTP, wysokie stężenie kwasów żółciowych <i>ABCB4</i> , 7q21.1	UDCA, rifampicyna, uzupełnianie niedoborów witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, EVL, LTx
Mukowiscydoza	Niedrożność smółkowa, tłuszczowe stolce, wypadanie odbytnicy; nadciśnienie wrotne, marskość żółciowa wątroby. Kamica żółciowa; objawy ze strony układu oddechowego	Stężenie chlorków w pocie, mutacje <i>CFTR</i>	Substytucja enzymatyczna, dieta wysokokaloryczna, suplementacja witaminowa, antybiotykoterapia, inhalacje, mukolityki, rekombinowana dezoksyrybonukleaza (dornaza α , Pulmozyme), terapia tlenowa, przeszczepienie wątroby (w postaciach brzusznych), przeszczepienie płuc – przy całkowitej niewydolności płuc
Deficyt α -1-antyproteazy	Przedłużająca się żółtaczka noworodków, powiększenie wątroby, śledziony (rozwój nadciśnienia wrotnego), podwyższenie aktywności aminotransferaz w okresie wczesnodziecięcym	Zmniejszenie frakcji α 1 globulin w proteinogramie, obniżone stężenie α -1-antypetrysyny w surowicy, fenotyp ZZ i ZM, mutacja genu <i>Serpina 1</i> , długie ramię chromosomu 14 q (31–32.3).	UDCA, uzupełnianie niedoborów witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, EVL, LTx

c.z.o.ż – częściowe zewnętrzne odprowadzenie żółci; UDCA – kwas ursodeoksycholowy; EVL – endoscopic varices ligation – endoskopowe podwiązanie żyłaków przełyku; LTx – liver transplantation – przeszczepienie wątroby.

- glikogenoza typ IV;
- Choroba Niemana-Picka typu C;
- zaburzenia syntezy kwasów żółciowych;
- cytopatie mitochondrialne;
- choroby peroksosomalne (w tym choroba Zellwegera);
- zespół Agenaesa.

Do rzadszych przyczyn cholestazy wewnątrzwątrobowej zalicza się zespół Carolie’go (torbielowatość dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych), torbielowatość wątroby i nerek, cholestazę w przebiegu zespołu Downa, długotrwałego żywienia pozajelitowego, toksycznego i polekowego uszkodzenia wątroby, zespół ARC czy zespół Jeuna.

Zalecane postępowanie w celu ustalenia przyczyn cholestazy [3,16–31]:

- badanie kliniczne (wywiady dotyczące przebiegu ciąży i porodu, sposobu żywienia dziecka, koloru moczu i stolca);
- oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej i związanej;
- oznaczenie aktywności ALAT, GGTP, fosfatazy zasadowej, stężenia cholesterolu;

- diagnostyka infekcyjnych przyczyn cholestazy: badania serologiczne oraz posiewy (krwi, moczu ew. płynu mózgowo-rdzeniowego);
- oznaczenie stężenia alfa-1 antyproteazy i ew. fenotypu;
- oznaczenie stężenia chlorków w pocie;
- oznaczenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi, zabezpieczenie próbki moczu na profil kwasów żółciowych (zamrozić, do wykorzystania w przypadku podejrzenia zaburzenia syntezy kwasów żółciowych);
- oznaczanie stężenia elektrolitów, równowagi kwasowo-zasadowej;
- wykonanie testu metabolicznego moczu w kierunku substancji redukujących;
- wykonanie badania GC/MS moczu;
- oznaczenie poziomu aminokwasów w surowicy krwi, kwasów organicznych;
- oznaczenie poziomu ferrytyny/transferyny;
- hormony tarczycy, stężenie kortyzolu;
- badania obrazowe: USG jamy brzusznej, scyntygrafia wątroby, MRCP.

Tabela 6. Schemat diagnostyki i leczenia w wybranych schorzeniach metabolicznych, będących przyczyną cholestazy u niemowląt.

Choroba	Objawy kliniczne	Diagnostyka	Leczenie
Galaktozemia klasyczna	Początek po posiłkach mlecznych: hepatopatia, żółtaczka, koagulopatia, tubulopatia, zaćma	Aktywność GALT w erytrocytach (badanie możliwe u dzieci, które nie otrzymały transfuzji krwi lub dopiero po upływie 3 miesięcy po przetoczeniu krwi); pomocne: wzór ketodowych izoform transferyny – na diecie mlecznej, niezależnie od przetaczania krwi, obecność substancji redukujących w moczu	Dieta z eliminacją laktozy i galaktozy
Tyrozynemia typu I	Żółtaczka, ciężka koagulopatia, marskość, tubulopatia	Profil kwasów organicznych moczu metodą GC/ MS; pomocne: AFP	NTBC z uzupełniającą dietą ubogofenylalaninową / ubogotyrozynową
Wrodzona nietolerancja fruktozy	Początek po podaniu soków, owoców, sacharozy, miodu: wymioty, apatia, śpiączka, hepatopatia, hipoglikemia, koagulopatia, tubulopatia	pomocne: analiza wywiadu dietetycznego, nieprawidłowy wzór izoform transferyny, obecność substancji redukujących w moczu (test obciążenia fruktozą w wyjątkowych sytuacjach), mutacja A149P w genie aldolazy (chromosom 9q 13-32)	Dieta z eliminacją fruktozy, sacharozy i sorbitolu
Hemochromatoza noworodkowa	Obrzęk płodu, wodobrzusze, cholestaza, ciężka koagulopatia	Ferrytyna Biopsja wargi NMR jamy brzusznej	Immunoglobuliny w ciąży, objawowe: osocze, albumina Transfuzja wymienna krwi desferoksamina, terapia antyoksydantowa, przeszczepienie wątroby
Choroba Niemann-Picka typ C	Powiększona wątroba, powiększona śledziona oraz żółtaczka, hipotonia	Aktywność enzymów w leukocytach i fibroblastach, chitotriozydaza	Leczenie objawowe. W Stanach Zjednoczonych i Europie trwają badania kliniczne nad lekiem Zavesca® (albo Miglustat)
Glikogenoza IV	Hepatomegalia, hipoglikemia	Aktywność enzymu brancher w leukocytach	Leczenie objawowe. Transplantacja wątroby
Choroba Zellwegera	Hipotonia, żółtaczka, drgawki, zaćma, hepatomegalia, Opóźniony rozwój psychoruchowy, drgawki, niechęć do ssania, słaby przyrost masy ciała	Stężenie kwasów tłuszczowych o bardzo długich łańcuchach (VLCFA – very long chain fatty acids) w surowicy, złogi wapniowe w szpiku kostnym	Leczenie objawowe
Zespół ARC	Artrogrypoza kwasica kanalikowo-nerkowa lub zespół Fanconiego, cholestaza	Objawy artrogrypozy, kwasica, prawidłowe GGTP, mutacja germliny VPS33B	Leczenie objawowe.
Hepatopatia mitochondrialna (często deplecja mtDNA)	Hepatopatia, hipoglikemia, koagulopatia, słaby przyrost masy ciała; w postaciach wielonarządowych: kardiomiopatia, encefalopatia, hipotonia mięśniowa	Biopsja wątroby do badań mitochondrialnych, obecność deplecji mtDNA w narządzie, badania molekularne; pomocne: mleczany w osoczu, płynie mózgowo-rdzeniowym i moczu, aminoacidogram osocza, AFP, profil kwasów organicznych moczu metodą GCMS, ocena aktywności łańcucha oddechowego w biopsji mięśnia, badania molekularne	Leczenie objawowe. LTx wydaje się uzasadnione jedynie w postaciach ograniczonych do wątroby, w postaciach wielonarządowych – LTx – NIE

GALT – urydylotransferaza galaktozo-1-fosforanowa (GALT); GC/ MS – chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią masową; AFP – alfa-fetoproteina; NTBC – Nityzynon – inhibitor dioksygenazy 4-hydroksyfenylopirogonianu; NMR – Nuclear magnetic resonance (NMR) – rezonans magnetyczny.

U dzieci z prawidłową aktywnością GGTP przy wysokim stężeniu kwasów żółciowych po wykluczeniu innych przyczyn cholestazy można podejrzewać PFIC 1,2 oraz zespołu ARC.

W sytuacjach wątpliwych, aby uniknąć wydłużania się diagnostyki wykonuje się biopsję wątroby, a jeśli nadal nie udaje się postawić rozpoznania – laparotomię zwiadowczą z cholangiografią śródoperacyjną.

Tabela 7. Schemat diagnostyki i leczenia w wybranych schorzeniach, będących przyczyną cholestazy u dzieci starszych.

Choroba	Objawy	Diagnostyka	Leczenie
AIH	Zmęczenie, żółtaczka, hepatosplenomegalia	Podwyższona aktywność aminotransferaz, podwyższone stężenie bilirubiny (rzadziej), podwyższone stężenie gammaglobulin i immunoglobulin G, obecność autoprzeciwciał w surowicy krwi, charakterystyczna histopatologiczna ocena biopsjatu wątroby	Glikokortykosteroidy, azatiopryna, cyklosporyna, przeszczepienie wątroby
Choroba Wilsona	>2 r.ż, Hipertransaminazemia, zapalenie, stłuszczenie wątroby żółtaczka, marskość wątroby, ostra niewydolność wątroby z hemolizą	Stężenie ceruloplazminy, stężenie miedzi w surowicy, dobowe wydalanie miedzi w moczu, ocena stężenia miedzi w biopsjacie wątroby, mutacja genu ATP7B, pierścień Kaysera-Fleischera (u dzieci rzadko), zaćma	Środki chelatujące miedź, preparaty cynku, w przypadku onw – przeszczepienie wątroby
PSC	Żółtaczka, świąd skóry	Podwyższona aktywność GGTP i fosfatazy alkalicznej, podwyższona aktywność aminotransferaz, hipergammaglobulinemia, obecność autoprzeciwciał: p-ANCA, ANA i ASMA, USG jamy brzusznej, ECPW, ew. MRCP, histopatologiczna ocena biopsjatu wątroby	UDCA, protezowanie dróg żółciowych (ECPW), drenaż, przeszczepienie wątroby
Polekowe cholestazy	Męczliwość, jądłowstręt, nudności, ogólne osłabienie, utrata apetytu, powiększenie wątroby i śledziony, świąd skóry	Skale prawdopodobieństwa wystąpienia toksycznego/polekowego uszkodzenia wątroby, histopatologiczna ocena biopsjatu wątroby	Odstawienie leku, specyficzne odtrutki (np. ACC w zatruciu paracetamolem), glikokortykosteroidy, przeszczepienie wątroby

ACC-N – acetylocysteina; ANCA – anti-neutrophil cytoplasmic antibodies – przeciwciała przeciw antygenom cytoplazmy neutrofilów; ANA – anti-nuclear antibodies – przeciwciała przeciwjądrowe; ASMA – anti-smooth muscle antibodies – przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim; UDCA – kwas ursodeoksycholowy; ECPW – endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna; MRCP – magnetic resonance cholangiopancreatography – cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego.

Wielokrotnie podstawą rozpoznania wrodzonych chorób metabolicznych i genetycznych uwarunkowanych, w przebiegu których może pojawić się cholestaza, stanowią badania aktywności odpowiednich enzymów oraz wyniki specyficznych testów biochemicznych i genetycznych (Tabele 5 i 6).

Leczenie cholestazy zewnątrzwątrobowej [3,14–18,20,22–36]:

Leczenie cholestazy zewnątrzwątrobowej (ch. z.) powinno być przyczynowe. Jest ono głównie operacyjne. Atrezie dróg żółciowych leczy się wcześniej (przed 60 dniem życia dziecka) wykonując hepatoportoenterostomię (zespolecie wątrobowo-wrotno-jelitowe – operacja Kasai). Przywraca ona pasaż żółci u 80% dzieci. Skuteczność hepatoportoenterostomii jest niewielka, gdy zabieg operacyjny jest wykonywany po upływie 60 dnia życia.

Najczęstszym i najpoważniejszym powikłaniem hepatoportoenterostomii jest wstępujące zapalenie dróg żółciowych. W leczeniu zapalenia dróg żółciowych stosuje się antybiotyki o szerokim spektrum działania. W celu zapobiegania wstępującemu zapaleniu dróg żółciowych po operacji Kasai podaje się antybiotyki doustnie przez okres 3–6 miesięcy od zabiegu.

Leczenie cholestazy wewnątrzwątrobowej [3,14–18,20,22–45]:

Sposób leczenia uzależniony jest od etiologii cholestazy:

- w cholestazie wewnątrzwątrobowej o etiologii bakteryjnej – antybiotykoterapia (do czasu uzyskania wyniku antybiogramu preferowane są cefalosporyny, aminoglikozydy, kotrymoksazol);
- w leczeniu zakażenia CMV stosuje się Gancyklowir śr. w dawce 5 mg/kg/ 2–3 na dobę przez 2–3 tygodnie;
- w leczeniu zakażenia HSV stosowany jest Acyklowir (Zovirax) w dawce 5 mg/kg 3 × na dobę.

Leczenie cholestazy wewnątrzwątrobowej w wybranych chorobach metabolicznych zależy od etiologii:

- w tyrozinemii stosuje się dietę ubogotyrozynową, ubogotyrozynową, NTBC (inhibitor oksydazy kwasu p-hydroksyfenylopirogronowego);
- w fruktozemia – należy wykluczyć z diety fruktozę, sacharozę, ograniczyć białka i tłuszcze oraz unikać długich przerw w karmieniu;
- w galaktozemia konieczne jest ściśle przestrzeganie diety bezlaktozowej.

Leczenie objawowe cholestazy w wybranych jednostkach chorobowych:

1. **Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową typu 1 i 2 (PFIC 1 lub 2)** – po nieefektywnej próbie leczenia kwasem ursodeoksycholowym (UDCA), – (maksymalnie 6-miesięcznej) należy rozważyć wykonanie zabiegu częściowego

zewnątrznego odprowadzenia żółci (c.z.o.ż). Zabieg może być skuteczny jedynie u chorych, u których nie doszło do marskości wątroby. U dzieci u których nie można wykonać zabiegu c.z.o.ż. (np. u pacjentów z usuniętym pęcherzykiem żółciowym) lub u pacjentów, którzy nie akceptują stomii żółciowej należy rozważyć wykonanie zabiegu zespolenia omijającego krętniczko-kątniczego (i.b. – ileal bypass). Zabieg ten pozwala uniknąć wykonywania stomii żółciowej, jednak u części chorych po zabiegu obserwuje się ponowne nasilenie świądu oraz wzrost stężenia kwasów żółciowych (prawdopodobnie z powodu wtórnej adaptacji i wchłaniania w pozostawionym odcinku jelita) [24,25,33–35].

Zespół Alagille’a – leczenie UDCA, w razie świądu skóry – rifampicyna, ondansetron. Ostatnio ukazują się doniesienia o skuteczności zastosowania zabiegu częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci (podobnie jak w PFIC1, 2) [27,36,37].

U dzieci starszych w diagnostyce różnicowej należy dodatkowo uwzględnić jako przyczynę cholestazy [31–39]:

- wady rozwojowe dróg żółciowych;
- zwężenie dróg żółciowych (w przebiegu niedokrwienia, operacji dróg żółciowych, po chemioterapii);
- anomalie przewodu żółciowo-trzustkowego;
- kamica dróg żółciowych lub kamica przewodowa;
- zapalenie dróg żółciowych;
- autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (AIH);
- pierwotne stwardniające zapalenie wątroby (PSC);
- chorobę Wilsona (u dzieci powyżej 2 roku życia);
- toksyczne, polekowe uszkodzenie wątroby.

Rozpoznanie cholestazy wewnątrzwątroboweju starszych dzieci wymaga wykluczenia schorzeń występujących najczęściej,

choć nie tylko, w okresie noworodkowo-niemowlęcym np. niedoboru alfa-1 antyproteazy, mukowiscydozy (rzadko, chociaż nadal zdarza się rozpoznanie późne), postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (PFIC typu 1, 2 lub 3) czy zespołu Alagille’a [24–27].

Wytyczne dotyczące postępowania diagnostycznego i leczniczego przedstawiono w Tabeli 7. W przypadku cholestazy zewnątrzwątrobowej leczenie jest zwykle operacyjne, chociaż w niektórych przypadkach PSC skuteczne jest protezowanie dróg żółciowych lub sfinkterotomia wykonywane w czasie zabiegu ECPW/PTC [40,41].

Niezależnie od przyczyny cholestazy istotne znaczenie ma poprawa stanu odżywienia w przewlekającej się cholestazie oraz doustna suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, wielokrotnie (do 20 razy) przewyższająca zalecane spożycie dla dzieci zdrowych. Zalecane dawkowanie (optymalnie pod kontrolą stężenia witamin w surowicy): witamina A: 10000–15000 j.m./dobę, witamina E: 50–400 j.m./dobę, witamina D3: 1–5 µg/kg/dobę, witamina K: 2.5–10 mg/dobę (częstość podawania zależna od wskaźnika protrombinowego) [32,35,43–45].

W przypadku, gdy doustna suplementacja witamin jest nieskuteczna, należy je stosować w iniekcjach domięśniowych. Bardzo zachęcające są wyniki doustnego preparatu witaminy E: TPGS-E (d-alfa tocopheryl polyethylene glycol – 1000 succinate), stosowanego w dawce 25 j.m./kg.m.c [33–35,43].

W końcowym okresie choroby, w niewyrównanej marskości wątroby jedynym sposobem leczenia pozostaje przeszczepienie narządu [3,16–18,20,25,32,35,45].

Piśmiennictwo:

1. Watson RL: Hyperbilirubinemia. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2009; 21(1): 97–120
2. Wojsyk-Banaszak I, Szczapa J: Żółtaczka w Podstawy neonatologii. Szczapa J (red.), PZWL, 2008; 236–39
3. Pawłowska J, Jankowska I: Żółtaczki. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008
4. Watchko JF: Identification of neonates at risk for hazardous hyperbilirubinemia: emerging clinical insights. *Pediatr Clin North Am*, 2009; 56(3): 671–87
5. Bramuzzo M, Davanzo R: Neonatal jaundice and breastfeeding reputation. *J Hum Lact*, 2010; 26(4): 362
6. Uras N, Tonbul A, Karadag A i wsp.: Prolonged jaundice in newborns is associated with low antioxidant capacity in breast milk. *Scand J Clin Lab Invest*, 2010; 70(6): 433–37
7. Schwoebel A, Gennaro S: Neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinat Neonatal Nurs*, 2006; 20(1): 103–7
8. Petrova A, Mehta R, Birchwood G i wsp.: Management of neonatal hyperbilirubinemia: pediatricians' practices and educational needs. *BMC Pediatr*, 2006; 6: 6–16
9. Soldi A, Tonetto P, Varalda A, Bertino E: Neonatal jaundice and human milk. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011; 24(Suppl.1): 85–87
10. American Academy of Pediatrics: Wytyczne postępowania. Postępowanie z noworodkiem z hiperbilirubinemią urodzonym w 35. tygodniu ciąży lub później. *Pediatrics* po dyplomie, 2005; 9: 10–38
11. Wong RJ, De Sandre GH, Sibley E, Stevenson DK: neonatal jaundice and liver disease. W *Neonatal-Perinatal Medicine*. Fanaroff AA, Martin RI (red.), Wyd S. Mosby, St. Luis, 2006
12. Kohli S, Saxena R, Verma IC: Novel human pathological mutations. Gene symbol: UGT1A1. Disease: Crigler-Najjar syndrome 1. *Hum Genet*, 2010; 127(4): 485
13. Strassburg CP: Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2010; 24(5): 555–71
14. Ogier de Baulny H: Management and emergency treatments of neonates with a suspicion of inborn errors of metabolism. *Semin Neonatol*, 2002; 7(1): 17–26
15. Saudubray JM, Sedel F, Walter JH: Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: an introduction. *J Inher Metab Dis*, 2006; 29(2–3): 261–74
16. Emerick KM, Whittington PF: Neonatal liver disease. *Pediatr Ann*, 2006; 35(4): 280–86
17. De Bruyne R, Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Winckel M: Clinical practice: neonatal cholestasis. *Eur J Pediatr*, 2011; 170(3): 279–84
18. Kelly DA: Diseases of the liver and biliary system in children. Wiley-Blackwell, Oxford, 2008
19. Claridge LC, Armstrong MJ, Booth C, Gill PS: Gilbert's syndrome. *BMJ*, 2011; 19: 342
20. Venigalla S, Gourley GR: Neonatal cholestasis. *Semin Perinatol*, 2004; 28(5): 348–55
21. McKiernan PJ: Neonatal cholestasis. *Semin Neonatol*, 2002; 7(2): 153–65
22. Harpavat S, Finegold MJ, Karpen SJ: Patients with biliary atresia have elevated direct/conjugated bilirubin levels shortly after birth. *Pediatrics*, 2011; 128(6): 1428–33
23. Krishna S, Mittal V, Saxena AK, Sodhi KS: Biliary atresia in neonates and infants. *Radiology*, 2011; 261(3): 997–98
24. Bull LN, Carlton VE, Stricker NL i wsp.: Genetic and morphological findings in progressive intrahepatic cholestasis (Byler disease [PFIC-1] and Byler syndrome: Evidence for heterogeneity. *Hepatology*, 1997; 26: 155–64
25. Goldman M, Pranikoff T: Biliary disease in children. *Curr Gastroenterol Rep*, 2011; 13(2): 193–201

26. Elisofon SA, Emerick KM, Sinacore J.M, Alonso EM: Health status of patients with Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010; 51(6): 759–65
27. Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O: Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut*, 2001; 49(3): 431–35
28. Ibrahim SH, Lindor KD: Current management of primary sclerosing cholangitis in pediatric patients. *Paediatr Drugs*, 2011; 13(2): 87–95
29. Mieli-Vergani G, Vergani D: Autoimmune paediatric liver disease. *World J Gastroenterol*, 2008; 14(21): 3360–67
30. Jagadisan B, Srivastava A, Yachha SK, Poddar U: Acute on Chronic Liver Disease in Children from the Developing World: Recognition and Prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011: 16
31. Dębek W, Lebensztejn DM: Wybrane aspekty diagnostyki i terapii kamicy żółciowej u dzieci. *Hepatologia*, 2009; 9: 91–94
32. Baker A, Stevenson R, Dhawan A, Goncalves I i wsp.: Guidelines for nutritional care for infants with cholestatic liver disease before liver transplantation. *Pediatr Transplant*, 2007; 11(8): 825–34
33. Whittington PF, Whittington GL: Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*, 1988; 95: 130–36
34. Hollands CM, Rivera-Pedrogo FJ, Gonzalez-Vallina R i wsp.: Ileal exclusion for Byler's disease: An alternative surgical approach with promising early results for pruritus. *J Pediatr Surg*, 1998; 33: 220–24
35. Jankowska I, Pawłowska J, Ismail H i wsp.: Model postępowania z dziećmi z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową. *Medical Science Review – Hepatologia*, 2009; 9: 19–26
36. Yang H, Porte RJ, Verkade HJ, De Langen ZJ, Hulscher JB: Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009; 49(2): 216–21
37. Gliwicz D, Jankowska I, Pawłowska J: Zespół Alagille'a. *Medical Science Review – Hepatologia*, 2010; 10: 105–8
38. Socha P: Choroba Wilsona – odrębności wieku dziecięcego. *Medical Science Review – Hepatologia*, 2006; 6: 51–54
39. Jankowska I, Jankowski K, Kmiołek J, Pawłowska J, Socha J: Toksyczne i polekowe uszkodzenia wątroby. *Medical Science Review – Hepatologia*, 2007; 7: 32–41
40. Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M i wsp.: Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. *Hepatology*, 2003; 38(1): 210–17
41. Maggiore G, Riva S, Sciveres M: Autoimmune diseases of the liver and biliary tract and overlap syndromes in childhood. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2009; 55(1): 53–70
42. Mieli-Vergani G, Vergani D: Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011; 8(6): 320–29
43. Sathe MN, Patel AS: Update in pediatrics: focus on fat-soluble vitamins. *Nutr Clin Pract*, 2010; 25(4): 340–46
44. Socha P, Skorupa E, Pawłowska J i wsp.: Beta-Carotene deficiency in cholestatic liver disease of childhood is caused by beta-carotene malabsorption. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010; 51(1): 106–9
45. Santos JL, Choquette M, Bezerra JA: Cholestatic liver disease in children. *Curr Gastroenterol Rep*, 2010; 12(1): 30–39

Leczenie przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu B i C u pacjentów dializowanych

Management of hepatitis B and C virus infection in dialysis patients

Michał Cisek

Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Summary: Incidence of HBV infection in dialysis patients has significantly decreased during last decade. Nucleos(t)ides analogs are the main treatment option in this group, however specific side effects and HBV mutations should be carefully monitored during therapy. HCV infection remains an important problem in dialysis patients. Screening with an immunoenzymatic assay for anti-HCV could be false negative due to uremic immunosuppression in these patients. Treatment with interferons should be considered in each case before accepting for kidney transplantation, since patients prognosis after transplantation is considerably better compare to those on dialysis. Treatment with ribavirin is not recommended, however it significantly improved efficiency of therapy in some studies and careful therapeutic drug monitoring should be use in such case.

Słowa kluczowe: zakażenie HBV • zakażenie HCV • dializy

Key words: HBV infection • HCV infection • dialysis

Adres do korespondencji: Michał Cisek, Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa, Polska

Zakażenia wirusami hepatotropowymi nadal stanowią istotny problem u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, szczególnie leczonych przewlekłe dializami i kwalifikowanych do przeszczepienia nerki. Pacjenci dializowani są szczególnie narażeni na zakażenie wirusem HBV i HCV ze względu na liczne procedury medyczne, takie jak: biopsja nerki, badania kwalifikacyjne do przeszczepienia nerki, wytwarzanie przetoki naczyniowej do dializ, itp. Obecnie, ze względu na powszechne stosowanie preparatów erytropoetyny, zmniejszyło się istotnie ryzyko zakażenia związanego z częstym przetaczaniem krwi.

Zakażenie HBV

Epidemiologia

W ostatnich latach obserwuje się stopniowe zmniejszenie liczby nowych zakażeń HBV i osób z antygenem HBs (z 992 w 1997 roku do 580 w 2007 roku) wśród chorych dializowanych. Obecność antygeny HBs stwierdza się obecnie u około 4,2% ogółu dializowanych, dla porównania w roku 1995 stwierdzano ją u 17,6% [1]. Stosowanie powszechnych szczepień oraz ściśle przestrzeganie procedur dotyczących już zakażonych pacjentów spowodowała, że częstość nowych zakażeń HBV w ośrodkach dializ w Europie jest bardzo niska i wynosi pomiędzy 0 a 7% [2].

Przebieg kliniczny i rozpoznanie

U pacjentów dializowanych okres rozwoju zakażenia HBV może być dłuższy (ponad 6 miesięcy), zakażenie częściej przebiega bezobjawowo niż u osób bez niewydolności nerek, stałe podwyższenie aktywności aminotransferaz stwierdza się u około 30% dializowanych, u których wykrywa się antygen HBs. Do rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby dochodzi u 30–72% pacjentów [3]. Przewlekłe aktywne zapalenie wątroby jest stwierdzane w biopsji u około połowy pacjentów zakażonych po rozpoczęciu hemodializ [4]. Aktywność aminotransferaz w surowicy jest niższa u pacjentów dializowanych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby (WZW) typu B niż w populacji ogólnej, dlatego „wysokie górne” wartości normy powinny budzić niepokój i skłaniać do przeprowadzenia diagnostyki. Nie wykazano istotnego związku między stopniem podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), a zaawansowaniem zmian zapalnych w wątrobie. W jednej z prac aktywność GGTP była istotnie wyższa u pacjentów dializowanych zakażonych HBV niż pacjentów niezakażonych, co sugeruje, że warto to badanie uwzględnić w planowaniu kontroli okresowych w tej grupie chorych. Wiremia oceniana za pomocą metody reakcji łańcuchowej polimerazy (polymere chain reaction, PCR) jest niższa u pacjentów dializowanych niż w populacji pacjentów bez niewydolności nerek [5]. W 8-letnim badaniu

obserwacyjnym nie stwierdzono zwiększonej śmiertelności, częstości hospitalizacji ani chorobowości u pacjentów dializowanych, u których wykrywano antygen HBs, w porównaniu do grupy bez zakażenia [6].

Leczenie

Nie ma obecnie dostępnych danych z dużych kontrolowanych badań dotyczących leczenia zakażenia HBV u pacjentów dializowanych. Większość badań dotyczy stosowania analogów, głównie nukleozydowych, tylko nieliczne stosowania interferonu [7]. U pacjentów kwalifikowanych do przeszczepienia nerki wskazane jest wykonanie biopsji wątroby, celem oceny stopnia zaawansowania włóknienia. Ze względu na znaczne zwiększenie replikacji HBV i zaostrzenie zapalenia wątroby po przeszczepieniu nerki, leczenie u pacjentów dializowanych kwalifikowanych do przeszczepienia może być zastosowane niezależnie od aktywności aminotransferaz oraz wielkości wirerii. Brak jest ścisłych zaleceń, ale wydaje się, że u pacjentów kwalifikowanych do przeszczepienia nerki lekami z wyboru są analogi nukleoz(t)ydowe. Wynika to z faktu, że leczenie interferonem przedłuża czas zgłoszenia pacjenta do przeszczepienia nerki, a zastosowany analog można (i należy) kontynuować po transplantacji. Entekawir wydaje się najlepszym lekiem w tej grupie pacjentów, ze względu na efektywność przeciwwirusową oraz brak działania nefrotoksycznego, co ma istotne znaczenie w kontynuacji leczenia po przeszczepieniu nerki.

Stosowanie lamiwudyny u pacjentów dializowanych było ocenione w kilku badaniach obserwacyjnych obejmujących małe grupy chorych. Lamiwudyna była stosowana w dawce 50–100 mg po każdej dializie lub 10–20 mg dziennie. U większości pacjentów uzyskano obniżenie HBV DNA we krwi poniżej progu oznaczalności, u 9% (3/34) pacjentów doszło do powstania mutanta opornego na lamiwudynę, natomiast u 62% pacjentów (21 na 34 pacjentów) w trakcie leczenia zniknął antygen HBe a u 2 doszło do serokonwersji w układzie HBs [8]. Nieliczne prace kazuistyczne dotyczą leczenia adefowirem, entekawirem i tenofowirem u pacjentów leczonych przewlekłe dializami [9].

W charakterystyce produktów leczniczych zalecane są następujące dawki analogów nukleoz(t)ydowych u pacjentów dializowanych:

- lamiwudyna pierwsza dawka 35 mg, kolejne 10 mg na dobę (stosowanie preparatu w syropie);
- adefowir: brak danych z badań klinicznych u pacjentów z GFR <30 ml/min/1,72 m², w razie konieczności u pacjentów hemodializowanych można stosować 1 tabletkę 10 mg raz w tygodniu, brak danych dla pacjentów dializowanych otrzewnowo;
- entekawir: u pacjentów uprzednio nieleczonych lamiwudyną 1 tabletkę 0,5 mg co 5–7 dni, przy oporności na lamiwudynę 0,5 mg co 72 godziny, lek stosować po dializie;
- tenofowir: 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) można podawać co 7 dni po ukończeniu zabiegu hemodializy.

Należy pamiętać, że w trakcie stosowania analogów nukleoz(t)ydowych u pacjentów dializowanych może dochodzić zarówno do występowania stężeń toksycznych jak i subterapeutycznych, dlatego konieczne jest staranne monitorowanie pacjentów w trakcie leczenia oraz wykonywanie kontrolnych badań wielkości wirerii w surowicy co 3 miesiące. W razie

stwierdzenia wzrostu lub zahamowania obniżania wirerii należy wykonać oznaczenie lekooporności wirusa. Stosowanie analogów może być rzadko związane z występowaniem takich działań niepożądanych jak: kwasica mlekczanowa, często połączona z hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby oraz zapalenie trzustki. Wskazane jest okresowe oznaczanie stężenia kwasu mlekowego przed dializą, parametrów wątrobowych, amylazy i lipazy zwłaszcza na początku leczenia oraz u pacjentów z nudnościami i bólami brzucha.

Na podstawie badań u pacjentów dializowanych leczonych monoterapią interferonem z powodu WZW typu C, wydaje się, że skuteczność leczenia zakażenia HBV interferonem w tej grupie pacjentów może być podobna jak u pacjentów z normalną czynnością nerek, mimo występującej mocznicowej immunosupresji. Leczenie interferonem może nie tylko prowadzić do eliminacji wirerii i poprawy histopatologicznej wątroby, ale także w części przypadków do serokonwersji w układzie HBs i HBe, brak jednak danych o częstości serokonwersji w tej grupie chorych. Problemem może być kwalifikacja pacjenta dializowanego do leczenia ze względu na opisaną powyżej niższą aktywność aminotransferaz i zwykle niższą wiramię niż u pacjentów zakażonych HBV bez niewydolności nerek. W czasie leczenia interferonem pacjent nie powinien być zgłaszany do przeszczepienia nerki. Preferowanym interferonem u pacjentów z WZW typu B, ze względu na wyniki leczenia, jest interferon pegylowany alfa-2a. Dawkowanie interferonu – patrz leczenie WZW typu C.

Zakażenie HCV

Epidemiologia

Odsetek pacjentów dializowanych, u których stwierdza się we krwi obecność przeciwciał anti-HCV uległ znacznemu zmniejszeniu w ciągu ostatnich lat, z 36% w roku 1997 do 10,3% wszystkich pacjentów dializowanych w roku 2007. Bez względu na liczbę pacjentów hemodializowanych zakażonych wirusem HCV nie uległa aż tak istotnemu zmniejszeniu, odpowiednio 2209 i 1515 pacjentów w podanych latach, co wiąże się ze znacznym zwiększeniem liczby pacjentów leczonych powtarzalną dializą. Prawdopodobnie te liczby uległyby zwiększeniu, gdyby wykonywać oznaczenie wirerii w surowicy metodą PCR, ponieważ ze względu na zaburzenia układu immunologicznego wywołane mocznicą, u części zakażonych pacjentów nie dochodzi do wytworzenia przeciwciał [1]. W krajach rozwiniętych odsetek pacjentów dializowanych zakażonych wirusem HCV systematycznie się obniża, co wynika z rygorystycznego wprowadzania procedur zapobiegających zakażeniu w placówkach medycznych. Należy jednak pamiętać, że zgodnie z danymi Polskiej Grupy Ekspertów HCV, w Polsce do około 80% zakażeń HCV dochodzi w placówkach medycznych.

Przebieg kliniczny i rozpoznanie

Podwyższenie aktywności ALT stwierdza się u około 20% pacjentów dializowanych zakażonych HCV, natomiast w biopsji wątroby zmiany typowe dla przewlekłego zapalenia wątroby można wykazać prawie u 100% pacjentów, z których 60–80% ma cechy włóknienia, a 10% zaawansowanego włóknienia i marskości wątroby [10]. W Polsce, w dużej grupie 72 dializowanych pacjentów zakażonych wirusem HCV histopatologicznie nie obserwowano ani jednego przypadku marskości wątroby [11]. Należy jednocześnie pamiętać, że

u pacjentów dializowanych z WZW typu C aktywność aminotransferaz jest niższa niż w populacji pacjentów bez niewydolności nerek i nie jest dobrym wskaźnikiem aktywności choroby, a wartości w górnej granicy normy powinny budzić podejrzenia i skłaniać do dalszej diagnostyki. Zakażenie wirusem HCV zwiększa ryzyko zgonu pacjentów dializowanych w porównaniu do pacjentów niezakażonych. W metaanalizie badań obejmujących 11589 pacjentów dializowanych względne ryzyko zgonu było 1,34 razy większe w grupie z obecnością przeciwciał anti-HCV w porównaniu do pacjentów niezakażonych [12]. Przeszczepienie nerki u pacjentów zakażonych HCV wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu w obserwacji długoterminowej wobec pacjentów, którzy pozostają na liście oczekujących na przeszczepienie. Efekt ten jest obserwowany po 6 miesiącu od zabiegu, we wczesnym okresie potransplantacyjnym ryzyko zgonu jest większe i wiąże się głównie z występującymi powikłaniami infekcyjnymi, natomiast ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych zmniejsza się już od wczesnego okresu po transplantacji. Przeszczepienie nerki nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem nawrotu replikacji HCV u pacjentów, u których stwierdzono SVR po leczeniu interferonem w okresie dializ. W metaanalizie badań ryzyko nawrotu wirerii po 48 miesiącach od uzyskania SVR wynosiło 14% u pacjentów hemodializowanych i 5% u pacjentów po przeszczepieniu nerki [13]. U większości pacjentów nie obserwowano nasilenia zmian histopatologicznych w kolejnych biopsjach wątroby po przeszczepieniu nerki [14]. Na podstawie zaleceń European Renal Best Practice (ERBP) [15] można sformułować następujące zalecenia:

1. Należy wykonać badanie w kierunku zakażenia HCV u wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie dializami. Testem z wyboru powinna być metoda immunoenzymatyczna (IE) w ośrodkach z niską częstością występowania zakażenia lub metoda wykrywania RNA wirusa we krwi w ośrodkach z dużą zapadalnością.
2. W przypadku stwierdzenia dodatniego wyniku testu IE należy wykonać badanie na obecność RNA HCV, obecnie najlepszą metodą jest reakcja łańcuchowa polimerazy (polymerase chain reaction, PCR).
3. Należy wykonywać kontrolne badania IE co 6–12 miesięcy u pacjentów z ujemnym wcześniejszym wynikiem testu.
4. Badanie PCR HCV należy wykonać u pacjenta ze wzrostem aktywności AT bez innej przyczyny oraz w przypadku stwierdzenia nowego, szpitalnego zakażenia HCV, u wszystkich pacjentów, którzy także mogli być zagrożeni zakażeniem.

Nie stwierdzono istotnego wpływu rodzaju dializy (dializa otrzewnowa vs. hemodializa) na przeżycie pacjentów z WZW C [16]. Większość zaleceń dotyczących pacjentów leczonych powtarzalnymi hemodializami odnosi się w takim samym stopniu do pacjentów dializowanych otrzewnowo. W wytycznych ERBP zaleca się, żeby pacjenci zakażeni HCV, którzy są dobrymi kandydatami do dializy otrzewnowej wybierali jako początkową tę metodę leczenia, aby zminimalizować ryzyko zakażenia innych pacjentów w ośrodku hemodializ. Należy pamiętać, że płyn dializacyjny u pacjentów z replikacją HCV zawiera wirusa, dlatego zarówno płyn jak i dreny i worki zużytego płynu dializacyjnego powinny być traktowane jako potencjalne źródła zakażenia.

Leczenie

Wszyscy pacjenci leczeni przewlekłe dializami, którzy są kandydatami do przeszczepienia nerki powinni być leczeni.

Wynika to z faktu, że rokowanie pacjenta po przeszczepieniu nerki, u którego udało się wyeliminować zakażenie HCV jest znacznie lepsze niż u pacjenta zakażonego. Dodatkowo, leczenie interferonem po przeszczepieniu wiąże się z dużym ryzykiem odrzucania przeszczepu i może być stosowane jedynie w wyjątkowych przypadkach (włóknjące, cholestatyczne zapalenie wątroby lub kłębuszkowe zapalenie nerki przeszczepionej wtórnie do HCV). Pacjenci dializowani, u których nie udało się wyeliminować wirusa w trakcie leczenia także powinni być zgłaszani do przeszczepienia nerki, ponieważ poprawia to ich rokowanie co do przeżycia w porównaniu do pacjentów leczonych dializami. Leczenie powinno być poprzedzone oceną stopnia zaawansowania choroby wątroby zarówno na podstawie badań biochemicznych jak i biopsji. Pacjenci z rozpoznana marskością wątroby powinni być kandydatami do jednoczasowego przeszczepienia wątroby i nerki, należy jednak podjąć próbę leczenia u pacjentów z skompensowaną marskością wątroby w celu wyeliminowania wirusa przed przeszczepieniem. Należy jednocześnie mieć świadomość, że leczenie interferonem przedłuża czas oczekiwania pacjenta na przeszczepienie narządu, co może mieć wpływ na decyzje o leczeniu u niektórych pacjentów. Większość badań o skuteczności leczenia HCV u pacjentów dializowanych dotyczy interferonów niepegylowanych podawanych 3 razy w tygodniu. Dostępne od kilku lat wyniki badań dotyczące stosowania interferonów pegylowanych wykazują ich podobną skuteczność w uzyskiwaniu SVR w tej grupie pacjentów. Na podstawie metaanalizy szeregu badań, w tym badań z randomizacją, oceniono, że SVR ogólnie wynosił 41% dla interferonów niepegylowanych i 37% dla interferonów pegylowanych, a odsetek przerwania leczenia był podobny dla obu typów interferonów i wynosił 26–28% [17]. Upośledzenie czynności nerek wiąże się z niewielkim zmniejszeniem wartości całkowitego klirensu oraz wydłużeniem okresu półtrwania pegylowanego interferonu alfa-2a. Lek u pacjentów dializowanych powinien być stosowany w dawce 130 ug/tydz., przy której osiąga się podobną ekspozycję na lek jak przy dawce 180 ug u pacjentów z prawidłową czynnością nerek [18]. Klirens nerkowy stanowi około 30% klirensu całkowitego pegylowanego interferonu alfa-2b. W badaniu, w którym pacjentom z zaburzoną czynnością nerek podawano produkt w dawce pojedynczej (1,0 mikrogram/kg mc.) wartości C_{max}, AUC i okres półtrwania zwiększały się wraz ze wzrostem stopnia niewydolności nerek, hemodializa nie miała wpływu na klirens leku [19]. Należy jednak pamiętać o różnicach w wielkości cząstek pegylowanych interferonów: dla alfa 2-a wynosi ona 40 kD, dla alfa 2-b 12 kD. W badaniu interferon pegylowany 2-a nie był usuwany w trakcie hemodializy przy zastosowaniu dializatorów z błonami o różnych wielkościach porów dializacyjnych, natomiast interferon pegylowany 2-b był usuwany w 40–80% przy użyciu dializatorów z błonami o wielkości porów >60A [20].

W przypadku ostrego WZW typu C u pacjentów dializowanych ryzyko rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby wynosi w różnych badaniach od 70 do 95% [21]. W obecnych zaleceniach leczenia ostrego WZW typu C u pacjentów bez niewydolności nerek rekomenduje się leczenie od 9 tygodnia jeżeli wiramia w 8 tygodniu przekracza 800.000 IU/ml, a od 13 tygodnia w pozostałych przypadkach. Nie ma jednocześnie danych, na podstawie których te zalecenia można by stosować dla pacjentów dializowanych. Wydaje się jednak, że należy odroczyć decyzję o rozpoczęciu leczenia interferonem, co umożliwi uniknięcie stosowania interferonu i jego

potencjalnych działań ubocznych u niewielkiego odsetka pacjentów, u których dojdzie do samoistnej eliminacji wirusa.

Zgodnie z charakterystyką produktu, stosowanie rybawiryny (RBV) u pacjentów z GFR <50 ml/min/1,72 m² nie jest zalecane ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkiej hemolizy. Z drugiej strony stosowanie wysokich dawek RBV, zwłaszcza we wczesnym okresie terapii, w istotny sposób poprawia wyniki leczenia przeciwwirusowego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Pierwsze publikacje nie zachęcały do dołączania RBV do monoterapii interferonem u pacjentów dializowanych. Po zastosowaniu małej dawki RBV 200 mg/dobę w połączeniu z interferonem u 15 dializowanych pacjentów uzyskano SVR u 4 pacjentów (26,6%). Leczenie było związane jednak z występowaniem istotnych działań niepożądanych, głównie ciężkiej niedokrwistości, wymagających przerwania leczenia; 2 pacjentów zmarło z powodu powikłań sercowo-naczyniowych [22]. Jednak późniejsze doniesienia opisujące badania, w których stosowano małe dawki RBV, z równoczesnym monitorowaniem stężenia leku w surowicy i podawaniem dużych dawek czynników stymulujących erytropoezę są bardzo zachęcające. W jednej z prac po zastosowaniu takiego schematu leczenia u 35 pacjentów hemodializowanych uzyskano SVR 97% przy relatywnie małym odsetku pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia 14% [23]. W drugim badaniu uzyskano SVR u 71% leczonych pacjentów [24]. Interesujący był przypadek jednego z pacjentów, u którego nie udało się uzyskać zmniejszenia wirerii przy leczeniu interferonem pegylovanym alfa-2a w dawce 135 ug i RBV 100–300 mg/dziennie. Reterapia w innym ośrodku z zastosowaniem interferonu w dawce 150 ug i RBV 400 mg/dziennie doprowadziła do zniknięcia wirerii w 8 tygodniu leczenia i uzyskania SVR [25]. W metaanalizie badań klinicznych odsetek SVR u pacjentów dializowanych leczonych interferonem i RBV wyniósł 56%, a odsetek przerwania leczenia 25%. Należy jednak zaznaczyć, że rozbieżność wyników uzyskanego SVR w poszczególnych badaniach była znaczna od 5 do 100%! Zależało to przede wszystkim od liczby pacjentów z genotypem 1 wirusa (od 0 do 90%) oraz od stosowanej dawki RBV [26].

Skojarzone leczenie interferonem i RBV nie jest obecnie zalecane u pacjentów dializowanych, mimo że istotnie poprawia wyniki leczenia. Próby dołączenia RBV można rozważyć u pacjentów nie odpowiadających na monoterapię interferonem. W takich sytuacjach konieczne jest monitorowanie stężenia RBV w surowicy oraz stosowanie dużych dawek czynników stymulujących erytropoezę.

W naszym ośrodku wprowadzono od niedawna rutynowe oznaczanie stężenia RBV w surowicy u pacjentów leczonych z powodu nawrotu WZW typu C po przeszczepieniu wątroby.

Brak badań dotyczących stosowania nowych leków, inhibitorów proteazy takich jak boceprevir i telaprevir. Zgodnie

z informacjami producentów, stosowanie obu leków było związane z występowaniem niedokrwistości, nieco częściej w przypadku bocepreviru niż telapreviru (49% vs. 36%). Oba leki są wydalone głównie przez wątrobę i nie wymagają dostosowywania dawki w przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, niezależnie od stopnia niewydolności nerek. Leki nie są eliminowane z krwi w trakcie dializy. Pewną przewagą stosowania telapreviru u pacjentów z niewydolnością nerek może być krótszy czas stosowania terapii trójkowej w porównaniu do bocepreviru, a tym samym skrócenie czasu narażenia pacjenta na niedokrwistość, jednak nie był on stosowany w badaniach klinicznych u pacjentów z współczynnikiem przesączania kłębuszkowego poniżej 50 ml/min/1,72 m².

Wykazano, że stosowanie różnych metod oczyszczania osocza może skutecznie obniżyć liczbę kopii wirusa HCV we krwi, co w efekcie wpływa na skuteczność leczenia interferonem. Zastosowanie plazmaferezy z podwójną filtracją przez tydzień przed rozpoczęciem leczenia interferonem i RBV spowodowało poprawę wyników SVR z 50 do 71%, a w przypadkach pacjentów nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie interferonem z 30 do 78% [27]. Zastosowanie plazmafiltrów z lektyną zwiększa skuteczność obniżania wirerii. Lektyny są glikoproteinami występującymi u różnych organizmów, wiążącymi węglowodany znajdujące się w otoczkach białkowych bakterii i wirusów. Plazmafiltry z lektyną stosowane równoległe w trakcie hemodializy u 5 pacjentów zakażonych HCV ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych powtarzalnymi dializami spowodowały obniżenie wirerii o około 29% w stosunku do wyjściowej po każdym zabiegu [28].

Podsumowanie

Częstość zakażenia HBV wśród pacjentów dializowanych uległa znacznemu zmniejszeniu w ciągu ostatnich 10 lat. Aktywność transaminaz i wielkość wirerii jest zwykle niższa w populacji pacjentów dializowanych z WZW typu B w porównaniu do osób bez niewydolności nerek. Podstawą leczenia zakażenia HBV w tej grupie pacjentów są analogi nukleoz(t)ydowe. Należy pamiętać o potencjalnych działaniach niepożądanych tych leków u pacjentów z niewydolnością nerek oraz o konieczności monitorowania występowania mutantów HBV w trakcie leczenia. Zakażenie HCV nadal stanowi istotny problem u pacjentów dializowanych. Przeciwciała przeciw HCV mogą nie występować u niektórych dializowanych pacjentów zakażonych wirusem ze względu na immunosupresję mocznicową. Należy podjąć próbę leczenia pacjenta preparatami interferonu przed zgłoszeniem go do przeszczepienia nerki. Rokowanie po przeszczepieniu nerki jest lepsze niż w przypadku kontynuacji dializ, niezależnie od efektu leczenia interferonem. Stosowanie rybawiryny nie jest obecnie zalecane, chociaż można je rozważyć w szczególnych przypadkach, należy monitorować stężenie leku w trakcie leczenia.

Piśmiennictwo:

1. Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemierko M, Grenda R i wsp.: Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce 2007 Zespół Konsultanta Krajowego w dziedzinie Nefrologii
2. Burdick RA, Bragg-Gresham JL, Woods JD i wsp.: Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOOPS. *Kidney Int*, 2003; 63: 2222–29
3. Harnett J, Parfrey P, Kennedy M i wsp.: The long term outcome of hepatitis B infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1988; 11: 210–13
4. Fabrizi F, Lunghi G, Alongi G i wsp.: Biological dynamics of hepatitis B virus load in dialysis population. *Am J Kidney Dis*, 2003; 41: 1278–85
5. Fabrizi F, Mangano S, Alongi G i wsp.: Influence of HBV viremia upon aminotransferase activity in dialysis population. *Int J Artif Organs*, 2003; 26: 1048–55
6. Josselson J, Kyser BA, Weir MR, Sadler JH: Hepatitis B surface antigenemia in a chronic hemodialysis program: lack of influence on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis*, 1987; 6: 456–61

7. Tillmann HL, Wedmeyer H, Manns PM: Treatment of hepatitis B in special patient groups: hemodialysis, heart and renal transplant, fulminant hepatitis, hepatitis B virus reactivation. *J Hepatol*, 2003; 39: S206–11
8. Fabrizi F, Messa P, Martin P: Hepatitis B Virus Infection and the Dialysis Patient. *Seminars in Dialysis*, 2008; 21: 440–46
9. Fabrizi F, Messa P, Dixit V, Martin P: Therapy with nucleos(t)ide analogues: current role in dialysis patients. *Int J Artif Organs*, 2010; 33: 329–38
10. Martin P, Carter D, Fabrizi F: Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates. *Transplantation*, 2000; 69: 1479–84
11. Podlasiński RB: Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C u chorych leczonych powtarzalnymi dializami. *Przegl Epidemiol*, 2005; 59: 541–47
12. Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G i wsp.: The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: metaanalysis of observational studies. *J Viral Hepat*, 2007; 14: 697–703
13. Gordon CE, Uhlig K, Schmid CH i wsp.: Long-term viral negativity after interferon for chronic hepatitis C virus infection in hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011; 6: 2226–34
14. Roth D, Gaynor JJ, Reddy KR i wsp.: Effect of kidney transplantation on outcomes among patients with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol*, 2011; 22: 1152–60
15. Covic A, Abramowicz D, Bruchfeld A i wsp.: and on behalf of the ERA-EDTA ERBP Advisory Board: Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) hepatitis C guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement *Nephrol Dial Transplant*, 2009; 24: 719–27
16. Bose B, McDonald SP, Hawley CM i wsp.: Effect of dialysis modality on survival of hepatitis C-infected ESRF patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011; 6: 2657–61
17. Gordon CE, Uhlig K, Lau J i wsp.: Interferon treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review of the literature and meta-analysis of treatment efficacy and harms. *Am J Kidney Dis*, 2008; 51: 263–77
18. Martin P, Mitra S, Farrington K i wsp.: Pegylated (40 KD) interferon alfa-2a (Pegasys) is unaffected by renal impairment (abstract). *Hepatology*, 2000; 32: 370
19. Lamb MW, Marks IM, Modi MW i wsp.: Peginterferon alfa-2b (40 KD) (Pegasys) can be administered safely in patients with end-stage renal disease (abstract). *Hepatology*, 2001; 34: 326
20. Barril G, Quiroga JA, Sanz P i wsp.: Pegylated interferon-alpha2a kinetics during experimental haemodialysis: impact of permeability and pore size of dialysers. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004; 20: 37–44
21. Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA i wsp.: Natural history of acute HCV infection in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 2002; 58: 143–50
22. Carriero D, Fabrizi F, Uriel AJ i wsp.: Treatment of dialysis patients with chronic hepatitis C using pegylated interferon and low-dose ribavirin. *Int J Artif Organs*, 2008; 31: 295–302
23. Rendina M, Schena A, Castellana NM i wsp.: The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. *J Hepatol*, 2007; 46: 768–74
24. van Leusen R, Adang RP, de Vries RA i wsp.: Pegylated interferon alfa-2a (40 kD) and ribavirin in haemodialysis patients with chronic hepatitis *Nephrol Dial Transplant*, 2008; 23: 721–25
25. Slavenburg S, Drenth JP: Treatment of chronic hepatitis C in haemodialysis patients requires more ribavirin. *Nephrol Dial Transplant*, 2008; 23: 2430
26. Fabrizi FV, Dixit V, Martin P, Messa P: Combined antiviral therapy of hepatitis C virus in dialysis patients: meta-analysis of clinical trials. *J Viral Hepat*, 2011; 18: e263–69
27. Fujiwara K, Kaneko S, Kakumu S i wsp.: Double filtration plasmapheresis and interferon combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1 and high viral load. *Hepatol Res*, 2007; 37: 701–10
28. Tullis RH, Duffin RP, Ichim TE i wsp.: Modeling hepatitis C virus therapies combining drugs and lectin affinity plasmapheresis. *Blood Purif*, 2010; 29: 210–15

Kontrowersje wokół „zasady 6-miesięcy abstynencji” w kierowaniu chorych z alkoholową chorobą wątroby do przeszczepienia wątroby

Controversy over the mandatory six months recorded abstinence as the eligibility requirement for a liver transplantation in patients with ALD

Alicja Wiercińska-Drapała

Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Summary: The patients with ALD have a lower priority for liver transplantation despite good prognosis. Unfortunately, ALD is still widely considered a self-inflicted disease. The commonly assumed risk of high relapse rates in ALD patients has not been confirmed by clinical data. Similarly, the assumption that patients with ALD will not comply with protocols and regular follow-up care after transplantation, which together with the recurrence of ALD will prevent from improvement and might lead to the loss of the transplanted liver, has not been validated. In many transplantation centers, the required six month minimum of recorded abstinence for being eligible for a liver transplant is rigidly observed. This makes virtually impossible for many patients with severe alcoholic hepatitis to be considered for transplantation, because there is often not enough time to prove sobriety. Since many of the assumptions regarding patients with ALD have been not corroborated by research evidence, it seems essential to generate public awareness of misapprehensions associated with ALD and promote the unbiased ethical debate regarding the justification of the transplantation of the donated livers to patients with severe alcoholic hepatitis.

Słowa kluczowe: alkoholowa choroba wątroby • przeszczepianie wątroby • zasada 6-miesięcy abstynencji alkoholowej

Key words: alcoholic liver diseases • liver transplantation • 6-month abstinence from alcohol

Adres do korespondencji: Alicja Wiercińska-Drapała, Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska, e-mail awiercinska@gmail.com

Wstęp

Alkoholowa choroba wątroby (ALD – Alcoholic Liver Diseases) jest obecnie jednym z częstszych wskazań do przeszczepienia wątroby w USA i w Europie [1,2]. Rokowanie po przeszczepieniu wątroby z powodu choroby alkoholowej jest podobne, o ile nie lepsze, jak w przypadku przeszczepów spowodowanych innymi chorobami wątroby. Burra i wsp. [1] analizowali dane dotyczące 68 776 przeszczepień wątroby w Europie, z których 9 880 było wykonanych z powodu ALD, 10 943 z powodu wirusowych zapaleń wątroby, 1478 z powodu etiologii mieszanej (ALD + zakażenia wirusami

hepatotropowymi), a 2410 z powodu marskości kryptogennej. Przetrwanie roczne w ALD dotyczyło 84% chorych, trzyletnie 78%, pięcioletnie 73%, 10-letnie 58%. Odsetki te były znacząco wyższe w porównaniu z czasem przeżycia po transplantacji wątroby z powodu marskości pozapalnej i kryptogennej. Mimo dobrych rokowań chorzy z ALD są chorymi niskiego priorytetu w kwalifikacji do przeszczepienia wątroby. Spowodowane to jest przede wszystkim szeroko rozpowszechnionym przekonaniem, że pacjenci z alkoholizmem sami przyczynili się do swojego złego stanu zdrowia. Uważa się, że są oni narażeni na powrót do czynnej choroby alkoholowej po transplantacji, co spowoduje utratę narządu,

będą niesystematyczni w stosowaniu się do zaleceń lekarskich (przyjmowanie leków, wizyty kontrolne) ze względu na powrót do nałogu [3,4]. Marskość poalkoholowa wątroby traktowana jest jako choroba „zawiniona”, *self induced*, mimo, że dotychczas nie wiadomo, czy alkohol jest jedynym czynnikiem sprawczym choroby wątroby. Jedynie 10–20% osób nadużywających alkoholu rozwija marskość wątroby.

W kierowaniu chorych do przeszczepienia wątroby znacznie mniej uwagi zwraca się na chorych, u których do niewydolności wątroby doszło z powodu NASH, czy zakażenia HCV podczas zażywania narkotyków drogą parenteralną. Nie budzi wątpliwości wskazanie do przeszczepienia wątroby u osób po zażyciu substancji toksycznych np. osobie po zażyciu paracetamolu w celach samobójczych. Jednakże przeszczepianie wątroby z powodu ALD wciąż budzi wiele kontrowersji.

Zrozumiałe jest, że narastająca różnica pomiędzy liczbą osób, którym przeszczepienie wątroby jest klinicznie uzasadnione, a dostępnością narządu zmusza do dokonywania wyborów etycznie trudnych. Zwykle koncentruje się nad zasadami doboru „biorcy”, który może odnieść największą korzyść z przeszczepu. Nie wszystkim zabieg taki jest proponowany. Dotychczas powstało wiele rekomendacji dotyczących przeszczepiania wątroby, które stawiają sobie za cel wypracowanie zasad selekcji odpowiednich biorców, którzy nie tylko mają bezpośrednie wskazania medyczne, ale też długoterminowe dobre rokowanie. W odniesieniu do chorych z ALD bezpośrednie wskazania medyczne do przeszczepienia nie są jedyne. Wnikliwie analizuje się ryzyko powrotu do picia alkoholu a przez to utratę przeszczepionego narządu lub innych konsekwencji powrotu do nałogu. W wielu ośrodkach transplantologicznych bardzo restrykcyjnie stosowana jest „zasada sześciu miesięcy” abstynencji przed wpisaniem na listę oczekujących na przeszczep.

„Zasada sześciu miesięcy abstynencji” jako warunek niezbędny do wpisania na listę oczekujących

„Zasada sześciu miesięcy abstynencji” i wymagane podjęcie w tym czasie leczenia choroby alkoholowej w specjalistycznej poradni odwykowej ma dwa główne cele. Z jednej strony chodzi o rozpoznanie problemu alkoholowego przez chorego i rozpoczęcie leczenia choroby alkoholowej, co ma zmniejszyć ryzyko nawrotu do picia alkoholu. Z drugiej strony istnieje możliwość regeneracji wątroby i ewentualne uniknięcie zabiegu. Niektóre ośrodki transplantologiczne stosują zasadę trzech miesięcy, a inne jednego roku abstynencji przed wpisaniem na listę oczekujących na przeszczep. Dotychczas brak jest jednoznacznych międzynarodowych kryteriów kwalifikacyjnych do przeszczepienia wątroby u chorych z ALD. Wiele badań wykazuje, że im dłuższy czas abstynencji, tym ryzyko powrotu do picia alkoholu jest mniejsze, potwierdzając słuszność „zasady sześciu miesięcy” [5–8]. Jednakże nie wszystkie badania dokumentują jednoznaczny związek między czasem trwania abstynencji a ryzykiem powrotu do nałogu. Jauhar i wsp. [9], Kelly i wsp. [10] i Foster i wsp. [11] wykazali, że zasada ta jest słabym czynnikiem prognozującym nawrót do picia alkoholu po przeszczepieniu wątroby. Różne wyniki badań i ich interpretacje wynikają najprawdopodobniej z trudności w definicji powrotu do picia alkoholu i sposobu jego oceny. Większość badań za kryterium powrotu do picia alkoholu uznaje każde spożycie alkoholu po transplantacji. Wykazano, że dotyczy to 25–35% pacjentów po transplantacji wątroby z powodu ALD [11–13]. Liczne

badania potwierdzają, że powrót do picia alkoholu nie jest częsty, a do znacznego nadużywania alkoholu rzadki, utrata narządu z powodu alkoholu jest sporadyczna, znacznie rzadsza niż w przypadku zapalenia wątroby typu C. Wykazano również, że *compliance* do leczenia lekami immunosupresyjnymi i wizyt kontrolnych jest podobny wśród chorych przeszczepionych z powodu ALD, jak innych chorób wątroby [14,15]. Ponadto, spożywanie alkoholu po transplantacji jest obserwowane zarówno u osób z przeszczepami z powodu ALD, jak i innych chorób wątroby. Prawie połowa pacjentów *non alcoholic* potwierdza okazjonalne lub tzw. towarzyskie spożywanie alkoholu. Mimo, że takie spożywanie alkoholu nie prowadzi do choroby alkoholowej, jasne jest, że pacjenci ignorują zalecenia lekarskie.

Wiele dotychczasowych badań poświęcono na poszukiwanie czynników predysponujących do nawrotu do picia alkoholu. Niestety dotąd nie udało się ich jednoznacznie zidentyfikować. Ostatnio sugeruje się, że bardziej niż kryterium czasu abstynencji istotne jest wsparcie rodziny, przyjaciół, brak innych chorób psychicznych, warunki socjalne, stabilne relacje międzyludzkie oraz zrozumienie przez chorego problemu alkoholowego i chęć podjęcia leczenia. Natomiast czas trwania abstynencji jako kryterium powrotu do picia alkoholu jest indywidualny dla każdego pacjenta.

W niektórych sytuacjach klinicznych niemożliwe jest zastosowanie zasady 6 miesięcy abstynencji ze względu na ciężki stan chorego. Pozostaje dylematem, czy taki chory powinien mieć szansę na przeszczepienie wątroby, a następnie rozpoczęcie leczenia choroby alkoholowej. Oczywiście jest, że sam przeszczep wątroby nie leczy alkoholizmu, ale daje szansę na rozpoczęcie leczenia alkoholizmu po przeszczepieniu. Jeśli kryteria czasowe abstynencji i leczenia choroby alkoholowej nie mogą być spełnione ze względu na stan chorego, wówczas wydaje się, że warto jest uwzględniać inne czynniki (w/w), które mogą być pomocne w doborze chorych z najlepszym rokowaniem. Poważnym problemem klinicznym kierowania do ośrodków transplantologicznych są chorzy z ALD, którzy ze względu na swój stan zdrowia nie mają możliwości rozpoczęcia leczenia choroby alkoholowej i jedyną szansą przeżycia jest przeszczepienie wątroby w czasie krótszym, niż wymagany okres sześciu miesięcy abstynencji. Można mieć nadzieję, że opublikowanie w prestiżowych czasopismach *The Lancet* i *NEJM* wyniki wczesnego przeszczepienia wątroby u osób z ciężkim alkoholowym zapaleniem wątroby rozpocznie dyskusję nad wskazaniami do przeszczepu u chorych przed rozpoczęciem leczenia choroby alkoholowej.

Dotychczasowe obserwacje wyników leczenia chorych z alkoholowym zapaleniem wątroby (AZW) w trybie pilnym przed upływem sześciu miesięcy abstynencji

Ostatnio opublikowano wyniki dwóch badań dotyczących przeszczepienia wątroby w trybie pilnym u osób z alkoholowym zapaleniem wątroby bez zachowania zasady sześciu miesięcy abstynencji. Shawcross i wsp. [16] z Londynu przedstawili wyniki przeszczepienia wątroby u 18 pacjentów z AZW u których wykonano przeszczepienie wątroby w ciągu 15 dni od zachorowania. 83% chorych przeżyło sześć miesięcy, żaden nie powrócił do picia alkoholu w ciągu roku, natomiast jeden chory zmarł po 917 dniach z powodu powikłań związanych ze spożyciem alkoholu. Druga praca była

pracą wielośrodkową z Francji i Belgii. Mathurin i wsp. [17] przedstawili wyniki przeszczepienia wątroby u 26 pacjentów z pierwszym epizodem ciężkiego alkoholowego zapalenia wątroby nieodpowiadającym na leczenie farmakologiczne. Sześciomiesięczne przeżycie wykazano u 77% pacjentów, którzy mieli przeszczep vs. 23% bez przeszczepu. Analizę przedłużono do dwóch lat. W czasie sześciu miesięcy po transplantacji żaden z pacjentów nie powrócił do picia alkoholu, trzech z 26 powróciło do picia alkoholu; jeden po 720 dniach, jeden po 740 dniach, a jeden po 1140 dniach. Dwóch z nich spożywało alkohol codziennie, 30 g i 50 g, a jeden okazjonalnie. Żaden nie utracił przeszczepionego narządu. Niski wskaźnik nawrotu do picia alkoholu zapewne wiązał się z odpowiednią selekcją chorych, co podkreślali Mathurin i wsp. Wszyscy mieli wsparcie rodziny, nie byli obciążeni innymi, ciężkimi chorobami i rozumieli potrzebę leczenia alkoholizmu. Transplantacje w takich sytuacjach klinicznych są jednak niezmiernie rzadkie. Z powodu niedoboru narządu w ośrodkach fransusko/belgijskich uczestniczących w badaniu, wczesne przeszczepy wątroby, przed upływem sześciu miesięcy abstynencji stanowiły jedynie 2.9% ogólnej liczby przeszczepów, a 8.7% przeszczepień z powodu ALD.

Opinia publiczna a transplantacje wątroby u chorych z alkoholową marskością wątroby

Badania przeprowadzone wśród lekarzy opieki podstawowej, lekarzy rodzinnych i gastrologów w UK i Francji wykazały, że chorzy z ALD są grupą niskiego priorytetu do przeszczepu wątroby [18–20]. W tych samych badaniach stwierdzono, że chirurdzy transplantolodzy dwukrotnie częściej akceptują ten rodzaj leczenia u pacjentów z ALD. Interesujące badania przeprowadzono w stanie Oregon w 1991 roku nad

wydawaniem pieniędzy publicznych na leczenie 714 chorób. Opinia publiczna nie tylko rozróżniała przyczynę marskości, ale niealkoholowa marskość wątroby miała miejsce 364 a alkoholowa 695 [21]. Oczywiście, opinia publiczna jest bardzo ważna w całym procesie transplantacji i zrozumiałe jest, że lekarze transplantolodzy muszą ją brać pod uwagę. To właśnie od relacji między społeczeństwem a medycyną/transplantologią zależy w dużej mierze liczba dawców narządu. Ponadto, modyfikacja wskazań do transplantacji wątroby u pacjentów z alkoholizmem może być konfliktowa z opinią publiczną dotyczącą dostępności organów do transplantacji i może wpłynąć na obniżenie liczby dawców. Warto zastanowić się w kontekście transplantacji wątroby nad pogłębianiem edukacji społeczeństwa dotyczącej zrozumienia choroby alkoholowej i bardziej kompleksowego podejścia do niej. Rozwój międzynarodowych baz danych dotyczących przeżycia i dalszych losów alkoholików może dostarczyć więcej rzetelnej informacji i konstruktywnie wpłynąć na przyszłe dyskusje o roli wczesnych transplantacji w u chorych z ALD.

Wnioski i przemyslenia

1. Populacja chorych z ALD nie jest jednorodna.
2. Zasada sześciu miesięcy abstynencji nie gwarantuje trwałego zachowania abstynencji.
3. Potrzeba nowych kryteriów kwalifikujących osoby z alkoholową chorobą do transplantacji wątroby w sytuacjach zagrożenia życia.
4. Zasada sześciu miesięcy nie upraszcza decyzji kwalifikacji do transplantacji wątroby, wręcz przeciwnie, często ją komplikuje.
5. Uzależnianie decyzji dotyczących leczenia pacjenta od oczekiwanego *compliance*, może niekorzystnie wpłynąć na przeżycie wielu chorych.

Piśmiennictwo:

1. Burra P, Senzolo M, Adam R i wsp.: ELTR Liver Transplant Centers. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transplant*, 2010; 10: 138–48
2. Berg CL, Steffick DE, Edwards EB i wsp.: Liver and intestine transplantation in the United States 1998–2007. *Am J Transplant*, 2009; 9: 907–31
3. Burra P, Moni D, Cillo U i wsp.: Long term medical and psychosocial evaluation of patients undergoing orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Transpl Int*, 2000; 13: S174–78
4. Beresford TP: Probabilities of relapse and abstinence among liver transplant recipients. *Liver Transpl*, 2006; 12: 705–6
5. Karim Z, Intaraprasong P, Scudamore CH i wsp.: Predictors of relapse to significant alcohol drinking after liver transplantation. *Can J Gastroenterol*, 2010; 24: 245–50
6. Tandon P, Goodman KJ, Ma MM i wsp.: A shorter duration of pre-transplant abstinence predicts problem drinking after liver transplantation. *Am J Gastroenterol*, 2009; 104: 1700–6
7. Miguet M, Monnet E, Vanlemmens C i wsp.: Predictive factors of alcoholic relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Gastroenterol Clin Biol*, 2004; 28: 845–51
8. Platz KP, Mueller AR, Spree E i wsp.: Liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transpl Int*, 2000; 13: S127–30
9. Jauhar S, Talwalkar JA, Schneekloth T i wsp.: Analysis of factors that predict alcohol relapse following liver transplantation. *Liver Transpl*, 2004; 10: 408–11
10. Kelly M, Chick J, Gribble R i wsp.: Predictors of relapse to harmful alcohol after orthotopic liver transplantation. *Alcohol Alcohol*, 2006; 41: 278–83
11. Foster PF, Fabrega F, Karademir S i wsp.: Prediction of abstinence from ethanol in alcoholic recipients following liver transplantation. *Hepatology*, 1997; 25: 1469–77
12. Pageaux GP, Bismuth M, Perney P i wsp.: Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease: does it matter? *J Hepatol*, 2003; 38: 629–34
13. Pageaux GP, Michel J, Coste V i wsp.: Alcoholic cirrhosis is a good indication for liver transplantation, even for cases of recidivism. *Gut*, 1999; 45: 421–26
14. Everson G, Bharadwaj G, House R i wsp.: Long-term follow-up of patients with alcoholic liver disease who underwent hepatic transplantation. *Liver Transpl Surg*, 1997; 3: 263–74
15. Pageaux GP, Faure S, Chermak F i wsp.: Liver transplantation in a patient with alcoholic cirrhosis: discussion about nonabstinence. *Gastroenterol Clin Biol*, 2009; 3: S44–49
16. Shawcross DL, O'Grady JG: The 6-month abstinence rule in liver transplantation. *Lancet*, 2010; 376: 216–17
17. Mathurin P, Moreno C, Samuel D i wsp.: Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*, 2011; 365: 1790–800
18. Neuberger J: Public and professional attitudes to transplanting alcoholic patients. *Liver Transplant*, 2007; 13: S65–68
19. Perut V, Conti F, Scatton O i wsp.: Might physicians be restricting access to liver transplantation for patients with alcoholic liver disease? *J Hepatol*, 2009; 51: 707–14
20. Neuberger J, Adams D, MacMaster P i wsp.: Assessing priorities for allocation of donor liver grafts: survey of public and clinicians. *BMJ*, 1998; 317: 172–75
21. Dixon J, Welch HG: Priority setting: lessons from Oregon. *Lancet*, 1991; 337: 891–94

(Dys)kwalifikacja pacjentów do transplantacji wątroby z powodu ostrej niewydolności wątroby – doświadczenia ośrodka transplantacji wątroby SPWSZ w Szczecinie

Liver transplantation in acute liver failure – patient (dis)qualification – in patients from the Liver Transplant Center in Marie Curie Hospital in Szczecin

**Konrad Jarosz¹, Maria Czupryńska¹, Janina Andrzejewska¹,
Marta Wawrzynowicz-Szczewska²**

¹ Pododdział Chirurgii Wątroby, Trzustki i Dróg Żółciowych oraz Transplantacji Wątroby, SPWSZ, Szczecin, Polska

² Klinika Chorób Zakaźnych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin, Polska

Summary: Acute liver failure is a rare condition of diverse etiology, mostly affecting previously healthy patients. Despite proper medical treatment it can lead to death in short period of time. Numerous medical experts agree that it is justified to compare symptoms of acute liver failure to symptoms presented by a patient in a septic shock, but without infectious agent. Considering rapid deterioration of liver function it remains difficult to determine patient disqualification criteria from a liver transplantation list. There are no clear-cut criteria telling which patient should be disqualified from liver transplantation due to multiple organ failure. It requires individualized approach to every case. However, patient with advanced respiratory, circulatory and kidney failure has a much worse prediction of a positive outcome throughout perioperative period. Dose of noradrenaline infusion and FiO₂ value could be good markers of circulatory and respiratory failure in patients qualified to liver transplantation. What is more reducing the time spend on a waiting list and patient evaluation with MELD score during qualification seems to be also very important.

Słowa kluczowe: ostro niewydolność wątroby, transplantacja wątroby, niewydolność wielonarządowa, dyskwalifikacja

Key words: acute liver failure, liver transplantation, multiorgan failure, disqualification

Adres do korespondencji: Konrad Jarosz, Pododdział Chirurgii Wątroby, Trzustki i Dróg Żółciowych oraz Transplantacji Wątroby SPWSZ Szczecin, ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin, Polska, e-mail: jaroszki@interia.pl

Wstęp

Ostra, piorunująca niewydolność wątroby (Fulminant Liver Failure – FHF) jest zespołem objawów klinicznych i odchyleń w badaniach laboratoryjnych, gwałtownie rozwijającego się znacznego uszkodzenia funkcji syntetycznej wątroby ze współistniejącą encefalopatią u osób z uprzednią dobrą czynnością wątroby. (definicja na podstawie definicji Amerykańskiego Towarzystwa do Badań nad Chorobami Wątroby (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) [1]. Szacunkowe dane ze Stanów Zjednoczonych na temat częstości występowania ostrej niewydolności wątroby

wskazują, iż rocznie rozpoznaje się około 2000 przypadków FHF [2]. FHF charakteryzuje się zwykle bardzo dynamicznym przebiegiem i obarczona jest złym rokowaniem, niezależnie od czynnika wywołującego. Przyczyny odpowiedzialne za występowanie FHF zostały przedstawione w Tabeli 1. Należy zaznaczyć, iż częstość występowania poszczególnych przyczyn FHF wykazuje różnice geograficzne [3].

W Polsce najczęstszymi przyczynami ostrej niewydolności wątroby są: zatrucie muchomorem sromotnikowym, choroba Wilsona, seronegatywne zapalenie wątroby oraz zatrucie paracetamolem [4]. Rokowanie w FHF uzależnione jest

Tabela 1. Przyczyny rozwoju ostrej niewydolności wątroby.

Lp.	Czynniki wywołujące FHF
1.	Zatrucie paracetamolem
2.	Zakażenia wirusami hepatotropowymi
3.	Seronegatywne zapalenie wątroby
4.	Choroby metaboliczne np. choroba Wilsona, ostre stłuszczeniowe zapalenie wątroby ciężarnych
5.	Zatrucia np. leki, toksyny (Amanita phalloides), środki odurzające (kokaina)
6.	Choroby naczyniowe np. zespół Budda-Chiariego
7.	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby
8.	Ostre niedokrwienie wątroby
9.	Inne i nieznane przyczyny

Tabela 2. Przyczyny kwalifikacji do transplantacji wątroby w trybie pilnym w przebiegu FHF w SPWSZ.

Lp.	Przyczyna kwalifikacji do OLTx	Liczba chorych
1.	Choroba Wilsona	14
2.	Zatrucie muchomorem sromotnikowym	9
3.	Seronegatywne zapalenie wątroby	7
4.	Zatrucie lekami – paracetamol	2
5.	Ostre stłuszczeniowe zapalenie wątroby ciężarnych	1

Tabela 3. Porównanie wyników obu podgrup pacjentów zakwalifikowanych do transplantacji wątroby w trybie pilnym.

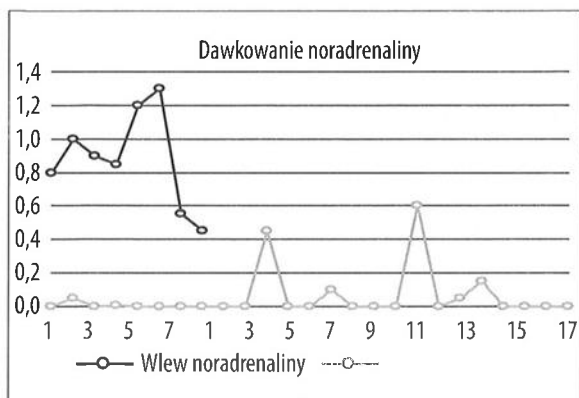
	Podgrupa zmarłych N=8	Podgrupa przeszczepionych N=25	P
MELD	50	42	0,025
Noradrenalina	0,88 µg/kg/min.	0,056 µg/kg/min.	<0,02
FiO ₂	0,64	0,37	<0,02
CRRT	87,5%	40%	<0,02
Średni czas oczekiwania	5 dni	2,76 dnia	NS

zarówno od czynnika wywołującego, jak również od stopnia zaawansowania i dynamiki rozwoju niewydolności wielonarządowej. Dlatego niezmiernie ważnym elementem postępowania w przypadkach FHF jest uważne monitorowanie progresji stanu pacjenta i nieodwleknięcie decyzji o przekazaniu chorego do ośrodka transplantacji wątroby, która często jest jedynym skutecznym sposobem leczenia ostrej niewydolności wątroby [4]. Wskazania do przeszczepienia wątroby w przypadkach FHF w większości ośrodków w Europie opierają się o kryteria King’s College oraz o kryteria Clichy [5]. Dodatkowo w przypadkach choroby Wilsona można posługiwać się skalą Nazera. Dla oceny ciężkości stanu pacjenta z objawami niewydolności wątroby znajduje również zastosowanie wskaźnika MELD (Model for End-Stage Liver Disease) opracowanego w Klinice Mayo (USA) [6]. Zdecydowana większość chorych spełniających kryteria do przekazania do ośrodka transplantacji wątroby oraz wszyscy zakwalifikowani do transplantacji wątroby (orthotrophy liver transplantation

– OLTx) w trybie pilnym wymagają leczenia w warunkach oddziały intensywnej terapii. Do monitorowania stanu pacjenta i rozwoju niewydolności wielonarządowej zastosowanie może mieć eskalowanie metod leczenia poprzez stosowanie amin katecholowych, zwłaszcza noradrenaliny, w przypadku niewydolności krążenia, stosowanie ciągłych technik nerkozastępczych w przypadkach współistniejącej niewydolności nerek, czy też ilość tlenu w mieszaninie oddechowej u chorych zaintubowanych i poddawanych sztucznej wentylacji w przebiegu ostrej niewydolności wątroby. Bardzo istotnym elementem postępowania z chorym z ostrą niewydolnością wątroby jest monitorowanie i aktywne przeciwdziałanie wystąpieniu wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego [7].

Materiał i metody

W okresie 02.2002–01.2011 w ośrodku transplantacji wątroby Samodzielnego Publicznego Wojewódzkiego Szpitala



Rycina 1. Graficzny rozkład dawek noradrenaliny (w $\mu\text{g/kg/min}$) stosowanej u pacjentów w obu podgrupach.

Zespołonego (SPWSZ) w Szczecinie przeprowadzono 300 transplantacji wątroby u 282 dorosłych biorców. W tym okresie zakwalifikowanych do transplantacji w trybie pilnym zostało 33 pacjentów z powodu piorunującej niewydolności wątroby. Zestawienie przyczyn kwalifikacji do transplantacji wątroby w trybie pilnym znajdują się w Tabeli 2.

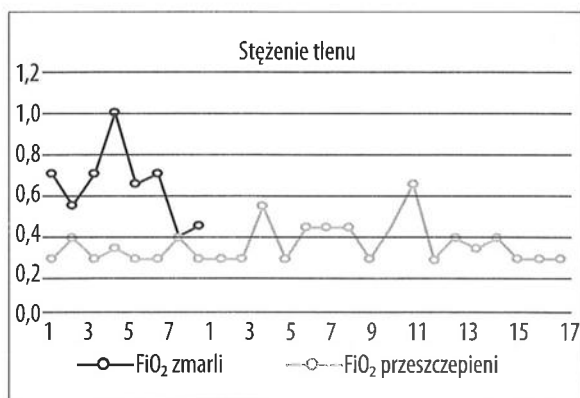
Grupę chorych podzielono na dwie podgrupy: chorych, którzy zmarli w oczekiwaniu na transplantację wątroby oraz pacjentów, u których dokonano przeszczepienia wątroby. W okresie oczekiwania na transplantację zmarło 8 biorców. Transplantację wątroby wykonano u 25 pacjentów, z czego w okresie pierwszego miesiąca zmarło 6 chorych.

Średni wiek biorców w obu podgrupach był podobny i wynosił odpowiednio, 29 lat (19–59) w grupie zmarłych i 33 (18–61) lata w grupie przeszczepionych. W podgrupie zmarłych była równa ilość mężczyzn i kobiet. Podgrupa pacjentów przeszczepionych składała się z 14 kobiet i 11 mężczyzn. Wszystkich chorych do transplantacji wątroby wszystkich trybie pilnym zakwalifikowano na podstawie kryteriów King's College oraz, wszystkich przypadku choroby Wilsona, kryteriami Nazera. U wszystkich biorców wyliczano wskaźnik MELD, który w podgrupie zmarłych wynosił średnio 50 (39–61), a podgrupie przeszczepionych wynosił średnio 42 (31–59). Wszyscy biorcy w okresie przedoperacyjnym leczenia byli w Oddziale Intensywnej Terapii. Analizie poddano stopień zaawansowania niewydolności wielonarządowej u pacjentów uwzględniając dawki noradrenaliny stosowane u pacjenta w momencie kwalifikacji do transplantacji, stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej oraz konieczność stosowania ciągłych terapii nerkozastępczych, jako odpowiedniki, odpowiednio, niewydolności krążeniowej i oddechowej oraz niewydolności nerek u pacjentów w trakcie oczekiwania na przeszczepienie wątroby. W obu grupach oceniano średni czas oczekiwania na transplantację wątroby. Szczegółowe dane znajdują się Tabeli 3.

Analizy statystycznej dokonano przy pomocy testu T. Wartości $<0,02$ uznano za statystycznie istotne.

Wyniki

Z podgrupy pacjentów poddanych transplantacji wątroby zmarło 6 pacjentów, z czego trzech w ciągu 1 doby po transplantacji wśród objawów nieodwracalnej niewydolności wielonarządowej i krwawienia. Pozostali pacjenci zmarli w trakcie 1 miesiąca po przeszczepieniu na skutek powikłań



Rycina 2. Graficzny rozkład stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej w obu podgrupach.

infekcyjnych, odpowiednio w 6, 19 i 21 dobie. Śmiertelność w grupie przeszczepionych w okresie pierwszego miesiąca po OLTx wynosiła 24%. W podgrupie pacjentów zmarłych w oczekiwaniu na transplantację wątroby, przyczyną zgonu w 6 przypadkach były nieodwracalne, nasilone objawy niewydolności wielonarządowej (multiorgan failure – MOF) oraz, w dwóch przypadkach, śpiączka przekroczona w przebiegu wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego.

Niewydolność krążenia, ocenianą na podstawie podawania amin katecholowych – noradrenaliny, stwierdzono u wszystkich chorych z podgrupy pacjentów nieprzeszczepionych oraz tylko u 24% pacjentów ($n=6$), którzy dożyli do momentu transplantacji wątroby. Istotnie statystycznie również różniły się obie podgrupy w zakresie średnich dawki stosowanej noradrenaliny, $0,88 \mu\text{g/kg/min}$ ($0,45\text{--}1,3 \mu\text{g/kg/min}$) w grupie chorych zmarłych i $0,056 \mu\text{g/kg/min}$ ($0\text{--}0,45 \mu\text{g/kg/min}$) w podgrupie przeszczepionych, odpowiednio ($p<0,00002$). Graficzny rozkład dawek noradrenaliny (w $\mu\text{g/kg/min}$.) stosowanej u pacjentów w obu podgrupach został przedstawiony na Rycinie 1.

Niewydolność oddechową oceniano na podstawie konieczności intubacji i stosowania wentylacji mechanicznej oraz analizy stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej – FiO_2 , u pacjentów zaintubowanych. Wszyscy chorzy zmarli w oczekiwaniu na OLTx wymagali intubacji i wentylacji mechanicznej w momencie kwalifikacji do transplantacji. W podgrupie przeszczepionych pacjentów wentylację mechaniczną stosowano u 52% chorych. U chorych niezaintubowanych stosowano nawiew bierny tlenu w stężeniu ok. 30%. Statystycznie istotnie stwierdzono również większą średnią zawartość tlenu w mieszaninie oddechowej w podgrupie pacjentów zmarłych przed transplantacją – $\text{FiO}_2=0,64$ ($0,4\text{--}1,0$), w porównaniu do grupy przeszczepionej – $\text{FiO}_2=0,37$ ($0,3\text{--}0,65$) ($p<0,002$). Graficzny rozkład stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej w obu podgrupach został przedstawiony na Rycinie 2.

Niewydolność nerek, wymagająca stosowania ciągłych terapii nerkozastępczych (continuous renal replacement therapy – CRRT) w momencie kwalifikacji do transplantacji wątroby, rozwinęła się u 87,5% chorych z podgrupy zmarłych oraz u 40% chorych z podgrupy przeszczepionych.

Średni czas oczekiwania na transplantację wątroby w podgrupie pacjentów przeszczepionych wynosił 2,76 dnia (1–12 dni). Z kolei czas od momentu zgłoszenia chorego do

transplantacji do chwili zgonu lub zdjęcia z listy oczekujących, w drugiej podgrupie badanej, wynosił 5 dni (2–11 dni).

Dyskusja

Ostra niewydolność wątroby jest rzadko występującym schorzeniem o różnej etiologii, zwykle występującym u dotychczas zdrowych pacjentów. Mimo leczenia w większości przypadków prowadzić może do zgonu w krótkim okresie czasu. W obrazie choroby objawy niewydolności wątroby pod postacią narastającej encefalopatii, koagulopatii, żółtaczki doprowadzają do rozwoju niewydolności wielonarządowej z niestabilnością hemodynamiczną, niewydolnością oddechową, zaburzeniami czynności nerek. Transplantacja wątroby stanowi dla wielu chorych jedyną możliwość leczenia. Obecnie powszechnie stosowane są kryteria King's College czy kryteria Clichy do kwalifikacji do OLTx [6]. Oprócz spełnienia kryteriów przez pacjenta do przeszczepienia narządu, istotną rolę odgrywa czas oczekiwania na transplantację i dostępność graftu, podnoszony w wielu publikacjach [8]. Nie mniej decydujące znaczenie ma stan pacjenta w momencie kwalifikacji do operacji oraz dynamika narastania niewydolności wielonarządowej w trakcie oczekiwania na transplantację [3,8]. Ustalenie punktów dyskwalifikujących pacjentów od możliwości przeprowadzenia z powodzeniem przeszczepienia wątroby, z uwagi na dużą dynamikę przebiegu choroby, jest w dalszym ciągu trudne [9]. O ile wystąpienie objawów śpiączki przekroczonej u pacjentów z zaawansowaną encefalopatią skutkujące odstąpieniem od procedury transplantacji, nie budzi większych kontrowersji, to określenie takich parametrów niewydolności krążeniowo-oddechowych jest kontrowersyjne. W opiniach wielu ekspertów uzasadnione jest porównanie objawów ostrej niewydolności wątroby do objawów występujących w przebiegu wstrząsu septycznego, choć bez udziału czynnika zakaźnego [10,11]. Opracowując retrospektywnie grupę chorych zakwalifikowanych do transplantacji wątroby w trybie pilnym z powodu piorunującej niewydolności wątroby, badano stopień niewydolności krążeniowo-oddechowej, obecność współistniejącej niewydolności nerek, czas oczekiwania na transplantację, stopień zaawansowania choroby ocenia według wskaźnika MELD. Stwierdzono w statystycznie istotny sposób, że w grupie chorych, którzy zmarli w oczekiwaniu na transplantację wątroby, stopień niewydolności krążeniowo-oddechowej był

wyższy. Przyjętymi wartościami granicznymi dla niewydolności krążenia było stosowanie noradrenaliny we wlewie ciągłym w dawce większej niż 0,6 µg/kg/min. Co charakterystyczne, w grupie pacjentów przeszczepionych, którzy zmarli w bezpośrednim okresie pooperacyjnym, dawka noradrenaliny była wyższa od przyjętych wartości, przy braku spełnienia innych kryteriów wykluczenia. Proponowane dawki graniczne w opiniach ekspertów wahają się w granicach 0,6–1,0 µg/kg/min [7,8,10,11].

Jako wartość graniczną w przypadku niewydolności oddechowej było stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej – FiO₂ przekraczające 0,6. Zdecydowana większość chorych przeszczepionych miała wartość FiO₂ poniżej tej wartości, a tylko 37,5% chorych zmarłych miało dość dobre parametry wymiany gazowej.

Zdecydowana większość chorych zmarłych w oczekiwaniu na transplantację wątroby prezentowała objawy niewydolności nerek, wymagające zastosowania w leczeniu ciągłych technik nerkozastępczych [12].

Krótszy czas oczekiwania, choć nieistotny statystycznie, na transplantację wątroby był w podgrupie chorych przeszczepionych. Podobnie wskaźnik MELD był niższy w tej podgrupie chorych, choć na progu istotności statystycznej. Być może badania na większej grupie chorych z ostrą niewydolnością wątroby pozwolą na zwiększenie roli wskaźnika MELD do oceny szans przeżycia chorych kwalifikowanych do transplantacji wątroby w trybie pilnym [3,6].

Reasumując należy podkreślić, że nie istnieją jednoznaczne kryteria dyskwalifikujące chorych od transplantacji wątroby z powodu objawów niewydolności wielonarządowej. Wymaga to indywidualizacji podejścia do każdego przypadku, choć obecność zaawansowanej niewydolności oddechowo-krążeniowej i niewydolności nerek zmniejsza szansę na pozytywne przeprowadzenie chorego przez okres okołotransplantacyjny. Dobrym wskaźnikiem niewydolności krążeniowo-oddechowej może być, określenie dawki wlewu noradrenaliny oraz wartość FiO₂, odpowiednio u pacjentów w okresie kwalifikacji do transplantacji. Nie bez znaczenia jest również skracanie okresu oczekiwania na transplantację oraz ocena chorych według wskaźnika MELD w momencie kwalifikacji do przeszczepienia wątroby.

Piśmiennictwo:

1. Polson J, Lee WM: American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology*, 2005; 41: 1179
2. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV i wsp.: Acute Liver Failure Study Group Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med.*, 2002; 137(12): 947
3. Simpson KJ i wsp.: The utilization of liver transplantation in the management of acute liver failure: comparison between acetaminophen and non-acetaminophen etiologies. *Liver Transpl*, 2009; 15: 600–9
4. Praca zbiorowa: Wielka Interna Gastroenterologia część 1. Medical Tribune, 2010
5. O'Grady JG, Aleksander GJ i wsp.: Early indications of prognosis in fulminant Hepatic Failure: an Assessment of King's Criteria. *J Hepatol*, 1997; 26: 62–68
6. Schaubel DE, Guidinger MK i wsp.: Survival benefit-based deceased-donor liver allocation. *Am J Transplant*, 2009; 9(4 Pt 2): 970–81
7. Stravitz RT, Kramer DJ: Management of acute liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009; 6(9): 542–53
8. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: A single centre experience. *J Hepatol*, 2009; 50: 306–13
9. Lobo SM, Rezende E i wsp.: Early Determinants of Death Due to Multiple Organ Failure After Noncardiac Surgery in High-Risk Patients *Anesth Analg*. 2011; 112(4): 877–83
10. Kramer D: Deciding when patients are too sick for liver transplantation. Mayo Clinic, Jacksonville Meeting; ILTS New Orleans, October, 2009
11. Wendon J: Too sick for transplant? Acute liver failure and post-transplant catastrophes. King's College Hospital, London. Meeting: LICAGE Vienna, June, 2009
12. Zand MS, Orloff MS i wsp.: High mortality in orthotopic liver transplant recipients who require hemodialysis. *Clin Transplant*, 2011; 25(2): 213–21

Jak żywić pacjenta przed przeszczepem wątroby?

How to feed the patient before liver transplantation?

Ewa Stachowska

Zakład Biochemii i Żywienia Człowieka, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin, Polska

Summary: In the nutrition of the patient prepared for liver transplantation, well-matched nutrition taking into account the precise restriction of protein intake in the diet is the key issue. The long-term restriction of dietary protein (up to 50 g protein/day) is abandoned. The reason are works that show that the strict limitation of protein leads to a deepening of the protein malnutrition and thus contributes to the deterioration of liver function. In England increase the supply of daily protein in the ration to 100 g/day is being considered. The arguments are the results of researches that indicate that the worsening of caloric/protein malnutrition leads to elevation of encephalopathy. The mechanism comprises gluconeogenesis from muscle amino acids (with caloric deficiency), resulting in increased inflow of nitrogen (derived from deamination of proteins) to the liver and deepening encephalopathy.

Słowa kluczowe: żywienie • żywienie dojelitowe • niedożywienie • wątroba

Key words: nutrition • enteral nutrition • malnutrition • liver

Adres do korespondencji: Ewa Stachowska, Zakład Biochemii i Żywienia Człowieka; Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ul. Broniewskiego 24, 70-393 Szczecin, Polska

Wstęp

W żywieniu pacjenta przygotowywanego do przeszczepu wątroby bez wątpienia jednym z kluczowych zagadnień jest dobrze dobrane żywienie, uwzględniające precyzyjne ograniczenie podaży białka w diecie [1,2]. Ale w podejściu do tego zagadnienia zaczynają dominować nowe trendy. Coraz częściej odchodzi się od długotrwałych restrykcji białka w diecie (do 50 g białka/dziennie). Powodem są prace wskazujące, że restrykcyjne ograniczanie białka prowadzi do pogłębienia niedożywienia białkowego i w rezultacie przyczynia się do pogorszenia funkcji wątroby [3]. I to u osób, u których przewlekła niewydolność wątroby prowadzi do chronicznego niedożywienia białkowo-kalorycznego [4]. Dlatego w Wielkiej Brytanii rozważa się zwiększenie podaży białka w całodobowej racji pokarmowej do 100 g dziennie [1]. Argumentami za takim rozwiązaniem są wyniki prac wskazujące, że pogłębienie niedożywienia kaloryczno-białkowego prowadzi do nasilenia objawów encefalopatii. Mechanizm obejmuje nasilenie glukoneogenezy z aminokwasów mięśni (przy niedoborach kalorycznych) skutkujące zwiększonym napływem azotu (pochodzącego z deaminacji białek) do wątroby i pogłębieniem encefalopatii. Niedożywienie białkowe prowadzi także do zmniejszenia masy mięśni, co także może przyczynić się do nasilenia encefalopatii [1].

Jak wyliczyć podaż kalorii i białka dla pacjentów z chorobą wątroby?

Podaż azotu u pacjentów z niewydolnością wątroby jest związana z masą ciała pacjenta wyrażoną indeksem masy ciała (BMI). Przy prawidłowej masie ciała (BMI 20–25), gdy mamy do czynienia z pacjentem w wieku pomiędzy 18 a 70 rokiem życia, zakładamy podaż białka między:

- 1,2–1,3 g/kg/dzień (0,2 g azotu/kg/dzień) przy skompensowanym zapaleniu wątroby;
- 1,5–2,0 g/kg/dzień (0,25–0,3 g azotu/kg/dzień) przy zdekompensowanym zapaleniu wątroby oraz po przeszczepie;
- 1,2–1,5 g/kg/dzień (0,2–0,25 g azotu/kg/dzień) w ostrym zapaleniu wątroby.

Jeśli BMI zawiera się pomiędzy 30–40 kg/m², ilość białka szacuje się na 75–100% wyliczonej wg powyższego schematu wartości, jeśli BMI wynosi więcej niż 40, ilość białka wylicza się między 65–100% wyliczonej wartości. Nie przeliczamy ilości białka na należną masę ciała [1]. W wyliczaniu kaloryczności diety szacujemy stres wg następujących kryteriów:

- 0–20% przy skompensowanym zapaleniu wątroby;
- 30–40% przy zdekompensowanym zapaleniu wątroby;
- 20–30% w ostrym zapaleniu wątroby oraz gdy pacjent jest wentylowany;
- 30% po przeszczepie do 4 tygodni po zabiegu [1].

Pamiętać należy, że dla osób starszych (powyżej 70 roku życia) prawidłowe wartości wyrażone indeksem BMI ulegają zmianie i wynoszą 25–27 kg/m² u kobiet i 27–29 kg/m² u mężczyzn [5].

Pacjenci z marskością wątroby (stabilny stan) z encefalopatią.

Pacjenci powinni utrzymywać dodatni bilans białkowy [1,6,7]. To ważne, by nie przyspieszyć w tym okresie katabolizmu białek mięśni [6]. U tych pacjentów należy skrócić okres koniecznej obniżonej podaży białka do niezbędnego minimum, a także należy precyzyjnie bilansować kaloryczność diety (tak by ograniczyć katabolizm mięśni) [1,8,9].

W żywieniu tych pacjentów można zastosować rozwiązania wykorzystywane w żywieniu chorych z cukrzycą [1]. Sprowadzają się one do zwiększenia ilości małych posiłków w ciągu dnia i wprowadzenia dodatkowego posiłku podanego przed snem, zawierającego 50 g węglowodanów (albo bolus z glukozy), co oszczędza wykorzystanie białka jako substratu glukogenowego w nocy [10].

Dobłą praktyką jest wczesne wdrożenie żywienia dojelitowego [1]. W tym celu najczęściej stosowane są sondy dożołądkowe, przez które podaje się mieszkę dostosowaną do potrzeb energetycznych pacjenta (ściśle wyliczonych). W literaturze podkreśla się skuteczność sond zakładanych techniką „nasal loops” [1,11], podkreślając jednocześnie wszystkie możliwe trudności wynikające z zastosowania tej metody [1,12].

Zastosowanie rozgałęzionych aminokwasów

Pacjenci z chorobami wątroby charakteryzują się znaczną utratą zawartości aminokwasów rozgałęzionych (BCAAs) i niekorzystnym stosunkiem zawartości BCAA w stosunku do aminokwasów aromatycznych (AAAs), których zawartość w organizmie chorego wzrasta [1]. Wzrost stężenia AAAs może być powiązany z nasileniem ich działania jako „fałszywych” neurotransmiterów. Dlatego postuluje wprowadzenie suplementacji BCAAs jako czynnika poprawiającego leczenie pacjentów z encefalopatią (poprawa stosunku stężeń BCAAs i AAAs oraz zmniejszenie katabolizmu mięśni) [1,13].

Żywienie dojelitowe – wytyczne

Formuły żywienia są kategorizowane do:

- żywienia polimerycznego – wymaga sprawnej pracy układu trawiennego;
- żywienia monomerycznego (elementarnego).

Żywność polimeryczna, skład:

- białko – źródło to mleko lub hydrolizaty kazeiny, a także hydrolizaty sojowe dla osób z nietolerancją białek mleka;
- węglowodany: maltodekstryny, glukoza, sacharoza, syrop kukurydziany;
- blonnik: dodany rozpuszczalny i nierozpuszczalny. Rozpuszczalny pobudza syntezę krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (sFFA) o szerokim korzystnym działaniu na organizm człowieka [14,15].

Blonnik nierozpuszczalny poprawia min. pasaż jelitowy i bilans wodny [1].

d. tłuszcz: zwykle źródłem są oleje roślinne o różnej zawartości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych PUFA z rodziny omega-3 i omega-6 oraz dużej zawartości jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (MUFA). Źródła omega-3 PUFA: rzepakowy, kanola, tłuszcze rybne (źródła eikozapentaenowego (EPA) i dokozaheksaenowego (DHA)). Omega-3 PUFA redukują odpowiedź zapalną poprzez zmniejszanie podaży kwasu arachidonowego w fosfolipidach błonowych (wpływ na syntezę eikozanoidów) [16]. Należy pamiętać, że u osób w ciężkim stanie konwersja kwasu alfa linolowego do EPA i DHA jest zredukowana [17–21].

Natomiast podaż kwasów z rodziny omega-6 powinna być rozsądnie ograniczana. Jak wykazano tych kwasów tłuszczowych jest zbyt dużo w diecie przeciętnego Europejczyka. Konsekwencją nadpodaży n-6 jest nasilenie syntezy kwasu arachidonowego i promocja zapalenia [1,22]. Podaż witamin i minerałów w żywności musi pokryć średnie zapotrzebowanie dzienne (RDA). Ze względu na zawartość sodu i potasu należy uwzględnić prawidłową objętość żywności (zwykle 1–1,8 litra) [1].

Wytyczne szczegółowe:

- standardowa formuła dla dorosłych: 1 kcal/ml – z lub bez dodatku włókna;
- formuła wysokoenergetyczna: 1,2–2 kcal/ml dla pacjentów z wprowadzonymi ograniczeniami podaży płynów albo dla pacjentów z wyższym zapotrzebowaniem energetycznym.

Żywność monomeryczna

Azot uzyskiwany jest z wolnych aminokwasów albo peptydów – wdrażana przy ciężkich zaburzeniach funkcjonowania układu trawienia. Redukuje konieczność wdrożenia żywienia pozajelitowego [1].

Interakcje z lekami, możliwe powikłania

Częste i możliwe. Część leków nie jest dostępna w formie syropów, kruszenie leków stałych i podawanie do sondy może zmienić ich aktywność [1]. Leki nie powinny być podawane do bolusa z pokarmem – praktyczne porady na temat dozowania leków są dostępne na stronie BAPEN (<http://www.bapen.org.uk/>)

Komplikacje związane z „syndromem ponownego odżywienia” (refeeding syndrome)

Syndrom ponownego odżywienia jest typowy dla pacjentów karmionych sztucznie. Syndrom jest związany ze zmianą retencji płynów i zmniejszeniem zawartości sodu w stosunku do potasu, magnezu, fosforanu [1]. Pacjenci z grupy ryzyka to ci, którzy odżywiali się bardzo niskokaloryczną dietą albo nie przyjmowali pożywienia >5 dni. Dotyczy to szczególnie pacjentów o niskiej wyjściowej masie ciała (BMI <20 kg/m²), czy pacjentów, którzy w sposób nieplanowany stracili >5% masy ciała w ciągu ostatnich 3–6 miesięcy [1].

1. Thomas B, Bishop J: Manual of dietetic practice. Blackwell Publishing, 4th Edition, 2009; 523–37
2. Bianchi G, Giovagnoli M, Sasdelli AS, Marchesini G: Hepatic encephalopathy and health-related quality of life. *Clin Liver Dis*, 2012; 16: 159–70
3. Soulsby CT, Morgan MY: Dietary management of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: survey of current practice in United Kingdom. *BMJ*, 1999; 22: 1391
4. Lautz HU, Selberg O, Körber J, Bürger M, Müller MJ: Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. *Clin Investig*, 1992; 70: 478–76
5. Cook Z, Kirk S, Lawrenson S, Sandford S: Use of BMI in the assessment of undernutrition in older subjects: reflecting on practice. *Proc Nutr Soc*, 2005; 64: 313–17
6. Plauth M, Merli M, Kondrup J i wsp.: ESPEN Consensus Group: ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr*, 1997; 16: 43–45
7. Kondrup J, Müller MJ: Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol*, 1997; 27: 239–47
8. Mullen KD, Dasarthy S: Protein restriction in hepatic encephalopathy: necessary evil or illogical dogma? *J Hepatol*, 2004; 41: 147–48
9. Merli M, Riggio O, Dally L: Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). *Hepatology*, 1996; 23: 1041–46
10. Zillikens MC, van den Berg JW, Wattimena JL i wsp.: Nocturnal oral glucose supplementation. The effects on protein metabolism in cirrhotic patients and in healthy controls. *J Hepatol*, 1993; 17: 377–83
11. Anderson MR, O'Connor M, Mayer P i wsp.: The nasal loop provides an alternative to percutaneous endoscopic gastrostomy in high-risk dysphagic stroke patients. *Clin Nutr*, 2004; 23: 501–6
12. Williams J: Using an alternative fixing device for nasogastric tubes. *Nurs Times*, 2005; 101: 26–27
13. Marchesini G, Marzocchi R, Noia M, Bianchi G: Branched-chain amino acid supplementation in patients with liver diseases. *J Nutr*, 2005; 135: 1596–601S
14. Lattimer JM, Haub MD: Effects of dietary fiber and its components on metabolic health. *Nutrients*, 2010; 2: 1266–89
15. Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R: Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*, 2011; 3(10): 858–76
16. Ott J, Hiesgen C, Mayer K: Lipids in critical care medicine. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2011; 85: 267–73
17. Valenzuela R, Videla LA: The importance of the long-chain polyunsaturated fatty acid n-6/n-3 ratio in development of non-alcoholic fatty liver associated with obesity. *Food Funct*, 2011; 2: 644–48
18. Calder PC: Rationale and use of n-3 fatty acids in artificial nutrition. *Proc Nutr Soc*, 2010; 69: 565–73. Erratum in: *Proc Nutr Soc*, 2011; 70: 282
19. Calder PC: Immunonutrition in surgical and critically ill patients. *Br J Nutr*, 2007; 98(Suppl.1): S133–39
20. Calder PC: n-3 fatty acids, inflammation, and immunity – relevance to postsurgical and critically ill patients. *Lipids*, 2004; 39: 1147–61
21. Calder PC: N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids*, 2003; 38: 343–52
22. Calder PC: Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc*, 2002; 61: 345–58

Jeżeli nie biopsja wątroby, to może laboratoryjne testy nieinwazyjne?

Liver biopsy or noninvasive liver fibrosis tests ?

Anatol Panasiuk

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
Białystok, Polska

Summary: Several noninvasive liver fibrosis tests have been described and their diagnostic efficiency was compared to the liver biopsy. Many of noninvasive tests have different usefulness for diagnosis of staging of liver fibrosis. The aim of this paper is to present some direct and indirect noninvasive tests which may be for liver fibrosis monitoring.

Słowa kluczowe: biopsja wątroby • testy nieinwazyjne włóknienia wątroby

Key words: live biopsy • noninvasive liver fibrosis tests

Adres do korespondencji: Anatol Panasiuk, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, Polska, e-mail: anatol@panasiuk.pl

Włóknienie w wątrobie jest następstwem przewlekłego, postępującego wpływu czynników uszkadzających ten narząd. W Polsce obok czynników toksycznych (w tym najczęściej alkoholu) duże znaczenie mają wirusy hepatotropowe. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby spowodowane zakażeniem HCV stwarza ryzyko postępującego włóknienia narządu, marskości, rozwoju raka pierwotnego i stawia chorych w pozycji kandydatów do przeszczepu wątroby. Jedną z cech patogenetycznych przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C jest aktywacja procesów fibrogenyzy z odkładaniem się włókien tkanki łącznej w podścielisku wątroby. Długo trwające procesy zapalne w konsekwencji mogą powodować przebudowę struktury wątroby, redukcję ilości czynnych hepatocytów i w konsekwencji upośledzenie funkcji wątroby. Z natury choroba jest skąpoobjawowa, dlatego rozpoznanie zakażenia HCV jest zwykle odległe w czasie. Wielkim wyzwaniem dla hepatologów jest trafne postawienie diagnozy co do stopnia uszkodzenia morfologicznego wątroby. Złotym standardem w diagnostyce chorób wątroby i ocenie włóknienia jest biopsja wątroby. Jest to zabieg wykonywany od ponad 135 lat. Po raz pierwszy biopsję wątroby wykonał w 1883 roku słynny niemiecki lekarz Paul Ehrlich. Zmodyfikowana przez Menghiniego metoda, tzw. „technika jednosekundowa”, jest najczęściej stosowaną obecnie techniką biopsyjną. Badanie histopatologiczne biopsatu wątroby pozwala na określenie aktywności zapalnej, stopnia włóknienia oraz współistnienia innych patologii. Informacje te są niezbędne do określenia przebiegu choroby, rokowania oraz są ważnymi wskazówkami do terapii.

Jednakże ze względu na inwazyjność badania istnieje potrzeba poszukiwania alternatywnych metod. Jednym z najważniejszych elementów, które powinny być monitorowane u chorych z pzw C, jest stopień włóknienia wątroby [1].

Miarą skuteczności terapii jest cofanie się włóknienia w wątrobie, ponieważ aktywacja procesów fibrolizy w wyniku skutecznej terapii np. p/wirusowej prowadzi do resorpcji włókien tkanki łącznej z możliwością regeneracji hepatocytów i odtworzenia prawidłowej struktury wątroby. Duże zainteresowanie budzi wprowadzenie do codziennej praktyki klinicznej testów nieinwazyjnych, które byłyby alternatywą dla biopsji wątroby [2,3]. Zwłaszcza u chorych, u których występują przeciwwskazania do biopsji (Tabela 1).

Wykładnikiem histologicznym włóknienia jest rozrost zrębu zewnątrzkomórkowego (ECM – ang. *extracellular matrix*) z zaburzeniem mikroarchitektury wątroby. Zrąb zewnątrzkomórkowy w wątrobie składa się głównie z lamininy, elastyny, fibronektyny, proteoglikanów, kolagenów (typu I, III i IV) oraz glikozaminoglikanów, takich jak np. kwas hialuronowy. Metaloproteinazy tkankowe, inhibitory metaloproteinaz oraz białka zrębu są potencjalnymi wskaźnikami zaawansowania włóknienia. Fibrogenaza jest naturalnym mechanizmem naprawczym uszkodzonych struktur tkankowych, jednak przy długo utrzymującym się uszkodzeniu może prowadzić do przebudowy narządu z możliwym uszkodzeniem jej funkcji. Po usunięciu czynnika uszkadzającego równowaga między procesami fibrogenyzy i fibrolizy powraca, a włóknienie wątrobowe może być do pewnego stopnia odwracalne.

Ocena białek związanych z włóknieniem może odzwierciedlać stopień nasilenia tego procesu [4]. Pojedyncze parametry pośrednio związane ze stopniem włóknienia wątroby (np. liczba płytek krwi), jak i wskaźniki oparte na ilościowym oznaczeniu pojedynczego parametru procesów fibrogenyzy/fibrolizy są jednak niewystarczająco swoiste [5]. Problemem jest również to, że stężenie większości potencjalnych markerów włóknienia ulega zwiększeniu również

Tabela 1. Względne i bezwzględne przeciwwskazania do biopsji wątroby.

Bezwzględne przeciwwskazania	Względne przeciwwskazania
• Brak współpracy z chorym • Cholestaza wewnątrz lub zewnątrzwątrobową • Trombocytopenia $<6 \times 10^4/\mu\text{l}$ • Miejscowe zakażenie w miejscu biopsji	• Wodobrzusze znacznego stopnia • Znacznego stopnia otyłość • Podejrzenie zmian naczyniowych w wątrobie • Podejrzenie torbieli bąblowcowej

Tabela 2. Cechy idealnego testu oceniającego włóknienie wątroby.

• Swoisty dla stopnia włóknienia w wątrobie
Niezależny od chorób innych narządów ze wzmożonym włóknieniem
Prosty do oznaczenia
Powtarzalny
Czuły, pozwalający zróżnicować poszczególne stadia włóknienia (F0–F4)
Tani

w innych chorobach związanych ze wzmożoną fibrogenezą, jak w twardzinie układowej, RZS, włóknieniu płuc, oparzeniach, etc. Sposobem na zwiększenie swoistości stały się wskaźniki uwzględniające kilka parametrów, w tym wątrobowe [6,7]. O przydatności testów decyduje ich zdolności do potwierdzenia choroby (czułość), wykluczenia choroby (swoistość) oraz moc różnicująca testu określana jako pole pod krzywą ROC (AUROC – ang. *area under the receiver operating characteristic curve*). Cechy pożądane testu nieinwazyjnego są ujęte w Tabeli 2.

W programie terapeutycznym pwz C NFZ uwzględniono zastosowanie nieinwazyjnych metod oceny włóknienia. W uzasadnionych przypadkach można odstąpić od biopsji wątroby, używając nieinwazyjnych testów o potwierdzonej naukowo wiarygodności diagnostycznej takich jak elastografia (fibroscan) lub FibroTest. Obie te metody badawcze cechuje wzrastającą wiarygodność diagnostyczna wraz z zaawansowaniem włóknienia w wątrobie [8].

Nieinwazyjne metody oceny włóknienia wątroby

Nieinwazyjne metody oceny włóknienia wątroby można podzielić na:

1. fizyczne/obrazowe;
2. laboratoryjne.

Do fizycznych metod należy znana elastografia, oceniająca podatność tkanki wątrobowej na przechodzenie fal ultradźwiękowych o niskiej amplitudzie przy użyciu USG (Fibroscan). Elastografia impulsowa z dużą wiarygodnością, która diagnozuje zaawansowane włóknienie i marskość wątroby. Jest ona jedną z wiodących nieinwazyjnych metod diagnostycznych włóknienia wątroby.

Laboratoryjne wskaźniki nieinwazyjnie oceniające włóknienie wątroby dzieli się na (Tabele 3–5):

Tabela 3. Nieinwazyjne testy oceniające włóknienie w wątrobie.

Grupy testów		Określone testy
Pośrednie	Proste	AAR, AP, APRI, APRI zmodyfikowane, CDS, FIB4, Fibroindex, Wsk. Fornsa, Kings Score, wsk. Pohl
	Zaawansowane	FibroTest, FPI (wsk. Suda), PGA, PGAA
Bezpośrednie		ELFGa, Fibrometer, FibroSpect II, Hepascore, wsk. Leroy,a, MP3, SHASTA

1. Wskaźniki pośrednie, do których brane są pod uwagę parametry w pośredni sposób związane z procesami tworzenia lub degradacji tkanki włóknistej w wątrobie.
2. Wskaźniki bezpośrednie, które analizują stężenia cząstek biorących bezpośredni udział w procesach fibrogeny lub fibrolizy (Tabela 6).

Wśród wskaźników pośrednich wyróżnić można grupy:

1. Proste wskaźniki pośrednie: wykorzystywane są parametry biochemiczne powszechnie wykonywane w laboratoriach szpitalnych (Tabela 4):
 - a. ALT, AST, GGTP;
 - b. liczbę płytek krwi;
 - c. INR, wskaźnik protrombiny;
 - d. stężenie cholesterolu lub bilirubiny.
2. Wskaźniki zaawansowane: do analizy używane są parametry specjalistyczne pośrednio związane z procesami fibrolizy/fibrogeny, które nie są oznaczane rutynowo, wymagane jest użycie specjalnych zestawów diagnostycznych (np. 2-makroglobulina, apolipoproteina A1).

Pośrednie, zaawansowane laboratoryjne metody oceny włóknienia wątroby

Wskaźniki te (za wyjątkiem PGAA) należą do komercyjnych i są zastrzeżone prawami autorskimi, co wpływa na wysoki koszt testu (Tabela 5).

Porównując skuteczność diagnostyczną bezpośrednich i zaawansowanych pośrednich wskaźników włóknienia można zauważyć, że w zależności od grupy badawczej wyniki różnią się jedynie nieznacznie. Zaletą prostych, pośrednich metod włóknienia jest ich dostępność, przy wykorzystaniu parametrów biochemicznych i klinicznych. Możliwe jest ich wyliczenie przez lekarzy w warunkach oddziału, czy poradni. Jednakże, żadna z metod tej grupy nie jest w stanie określić precyzyjnie stadium zaawansowania włóknienia. Wyniki testów nie są odniesieniem do prostej skali arytmetycznej lecz do zmiennej liniowo, tzn. chory posiadający F4 nie ma 2-krotnie wyższej wartości testu niż chory z F2, a chory z F2 nie ma 2-krotnie wyższej niż chory z F1, itd. [9]. W różnych pracach zwraca się uwagę na różną przydatność (czułość, swoistość) określonych nieinwazyjnych testów w określonych stadiach włóknienia [10,11]. Przykładem może być FibroTest, którego wynik 0.4 (w skali liniowej 0,0–1,0) może z dużym prawdopodobieństwem odpowiadać włóknieniu F0 jak i F3. Wartości predykcyjne wyników badań nieinwazyjnych

Tabela 4. Pośrednie proste laboratoryjne metody oceny włóknienia wątroby.

Test (wskaźnik)	Wykorzystywane parametry	AUROC	Czułość	Swoistość
AAR AST/ALT ratio <i>Williams i wsp. (1988)</i>	AST, ALT	—	30–78%	90–100%
AP age-plt index <i>Poynard i wsp. (1997)</i>	Wiek/płytki krwi	0,69–0,88	45–67%	87–96%
APRI AST/ plt ratio index <i>Wai i wsp. (2003)</i>	AST/płytki krwi	S2–4: 0,76% S4: 0,82	S2–4: 82–91% S4: 69–89%	S2–4: 27–55% S4: 73–82%
APRI Modyfikacja Boston Medical Center <i>Fix i wsp. (2005)</i>	AST, płytki krwi, wiek, stężenie albumin	0,83	35%	95%
CDS cirrhosis discriminant score (wskaźnik Bonaciniego) <i>Bonacini i wsp. (1997)</i>	ALT, AST, INR, płytki krwi	—	46%	98%
FIB-4, <i>Sterling i wsp. (2006)</i>	ALT, AST, płytki, wiek	0,76	70%	74%
Wskaźnik Fibroindex <i>Koda i wsp. (2007)</i>	AST, płytki krwi, -globuliny	0,83	36%	97%
Wskaźnik Fornsa <i>Forns i wsp. (2002)</i>	Cholesterol, GGTP, płytki krwi, wiek	0,86	42%	93%
Wskaźnik King's Score <i>Cross i wsp. (2009)</i>	Wiek, AST, INR, płytki krwi	0,71–0,88	84%	70%
Wskaźnik Pohl <i>Pohl i wsp. (2001)</i>	ALT, AST, płytki krwi	—	41%	99%

Tabela 5. Pośrednie zaawansowane wskaźniki włóknienia w wątrobie.

Test/wskaźnik	Wykorzystywane parametry
FibroTest, (Fibrosis Prediction Index) <i>Imbert-Bismut i wsp. (2001)</i>	Wiek, płeć, 2-makroglobulina, GGTP, haptoglobina, bilirubina, apolipoproteina A1
Wskaźnik FPI <i>Sud i wsp. (2004)</i>	Wiek, cholesterol, oporność na insulinę (HOMA-IR), wywiad alkoholowy, AST
Wskaźnik PGA <i>Teare i wsp. (1993)</i>	GGTP, apolipoproteina A1, czas protrombinowy
Wskaźnik PGAA <i>Naveau i wsp. (1994)</i>	2-makroglobulina, GGTP, apolipoproteina A1, czas protrombinowy

u chorych z niewielkim włóknieniem są niskie, co determinuje ich przydatność kliniczną. Czując stroną testów nieinwazyjnych jest wrażliwość na niewielkie nawet odchylenia w pojedynczych parametrach biochemicznych, które po podstawieniu do wzoru mogą znacznie wpływać na wynik testu zaburzając jego dokładność diagnostyczną. Osoby przyjmujące leki obniżające stężenie cholesterolu mogą mieć nieadekwatne wyniki testu Fornsa, nadużywanie alkoholu zaburza przejściowo stosunek AST/ALT oraz nasila trombocytopenię. Podobne trudności występują u osób ze stłuszczeniem wątroby, infekcjami wirusowymi, etc. Dla obliczenia wartości określonych wskaźników nie bez znaczenia są również

Tabela 6. Bezpośrednie laboratoryjne metody oceny włóknienia wątroby.

Test/wskaźnik	Wykorzystywane parametry
ELF (ELFGa) <i>Rosenberg i wsp. (2004)</i>	Wiek, PIIINP, kwas hialuronowy, TIMP-1
Fibrometer <i>Cales i wsp. (2005)</i>	Liczba płytek, czas protrombinowy, AST, 2-makroglobulina, kwas hialuronowy, mocznik, wiek
FibroSpect II <i>Patel i wsp. (2004)</i>	2-makroglobulina, TIMP-1
Hepascore <i>Adams i wsp. (2005)</i>	Wiek, płeć, kwas hialuronowy, 2-makroglobulina, GGTP
Wskaźnik Leroya <i>Leroy i wsp. (2004)</i>	MMP-3, TIMP-1
MP3 <i>Leroy i wsp. (2004)</i>	MMP-1, PIIINP
Wskaźnik SHASTA <i>Kelleher i wsp. (2005)</i>	Kwas hialuronowy, AST, albuminy

PIIINP – aminoterminalny propeptyd kolagenu typu III;
TIMP-1 – tkankowy inhibitor metaloproteiny-1;
MMP-3 – metaloproteina-3.

różnice w wynikach badań między laboratoriami oraz między normami laboratoryjnymi w odniesieniu do określonego

parametru biochemicznego (np. górne granice norm dla ALT, AST, etc.). Stąd też mogą pojawiać się istotne różnice w wartościach wskaźników wyliczanych w różnych ośrodkach w odniesieniu do tego samego chorego, co dodatkowo może zmniejszać zaufanie do tych testów.

Korzystając z testów nieinwazyjnych należy dążyć do potwierdzenia lub wykluczenia określonego włóknienia wątroby [12]. W przypadku wykluczenia zaawansowanego włóknienia (F4) należałoby rozważyć wykonanie biopsji wątroby celem możliwie precyzyjnej diagnozy.

W niektórych krajach oraz ośrodkach hepatologicznych uważa się tendencję do rezygnacji z rutynowej biopsji wątroby u osób kwalifikowanych do leczenia na rzecz testów nieinwazyjnych, rezerwując badanie histopatologiczne do osób, u których metody nieinwazyjne oceny włóknienia są niediagnostyczne [13].

W piśmiennictwie zwraca się uwagę na brak uniwersalności badanych wskaźników w ocenie włóknienia w wątrobie. Nie

znaleziono wiarygodnego wskaźnika pozwalającego potwierdzić jak i wykluczyć poszczególne okresy włóknienia w wątrobie. Celem dokładnej oceny włóknienia konieczne byłoby korzystanie równocześnie z różnych wskaźników. Bez dyskusyjnie jest, że ocena włóknienia przy użyciu biopsji wątroby jest dokładniejsza i pozwala na uchwycenie różnic w rozległości włóknienia, stwierdzenia włóknienia wrotno-wrotnego, wrotno-centralnego od włóknienia okołowrotnego, czy przebudowy marskiej [14]. Przewagą badania biopsyjnego jest możliwość wszechstronnej oceny zmian morfologicznych w wątrobie, czego nie można zdiagnozować przy użyciu nieinwazyjnych metod pośrednich.

Główną zaletą nieinwazyjnych wskaźników oceny włóknienia wątroby jest ich bezpieczeństwo, stosunkowo niewielkie koszty, dostępność oraz teoretycznie zdolność do odzwierciedlenia włóknienia wątroby [15]. Jednakże, obecność wielu testów dowodzi, że żaden z nich nie posiada odpowiednio skutecznych wartości diagnostycznych.

Pismienictwo:

1. Lackner C, Struber G, Liegl B i wsp.: Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2005; 41: 1376–82
2. Hsieh YY, Tung SY, Lee K i wsp.: Routine blood tests to predict liver fibrosis in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*, 2012; 18: 746–53
3. Vardar R, Vardar E, Demiri S i wsp.: Is there any non-invasive marker replace the needle liver biopsy predictive for liver fibrosis, in patients with chronic hepatitis? *Hepatogastroenterology*, 2009; 56: 1459–65
4. Cheung RC, Currie S, Shen H i wsp., VA HCV-001 Study Group: Can we predict the degree of fibrosis in chronic hepatitis C patients using routine blood tests in our daily practice? *J Clin Gastroenterol*, 2008; 42: 827–34
5. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ i wsp.: Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*, 2011; 53: 726–36
6. Fontana RJ, Lok AS: Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2002; 36(Suppl.1): S57–64
7. Trocme C, Leroy V, Sturm N i wsp.: Longitudinal evaluation of a fibrosis index combining MMP-1 and PIINP compared with MMP-9, TIMP-1 and hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C treated by interferon-alpha and ribavirin. *J Viral Hepat*, 2006; 13: 643–51
8. Zhu X, Wang LC, Chen EQ i wsp.: Prospective evaluation of FibroScan for the diagnosis of hepatic fibrosis compared with liver biopsy/AST platelet ratio index and FIB-4 in patients with chronic HBV infection. *Dig Dis Sci*, 2011; 56: 2742–49
9. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ i wsp.: A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2003; 38: 518–26
10. Calès P, Oberti F, Michalak S i wsp.: A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology*, 2005; 42: 1373–81
11. Leroy V, Hilleret MN, Sturm N i wsp.: Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2007; 46: 775–82
12. Güzelbulut F, Çetinkaya ZA, Sezikli M i wsp.: AST-platelet ratio index, Forns index and FIB-4 in the prediction of significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol*, 2011; 22: 279–85
13. Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F i wsp.: Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem*, 2004; 50: 1344–55
14. Bedossa P, Dargère D, Paradis V: Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2003; 38: 1449–57
15. Vergniol J, Foucher J, Terreboune E i wsp.: Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2011; 140: 1970–79

Zakażenie HBV w stanach upośledzonej odporności

HBV infection in patients with impaired immunity

Jerzy Jaroszewicz

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska

Summary: Strong and effective immune responses are crucial to control the replication of hepatitis B virus (HBV). Any disbalance to cellular and/or humoral immunity caused either by comorbidity or immunopressive therapy may result in faster progression of chronic hepatitis B and in potentially fatal reactivation of HBV-infection. Special groups of HBV-infected patients with impaired immunity include HIV-infected subjects, patients with autoimmunity or oncologic disorders receiving chemotherapy or biologic therapies and solid organs recipients. Thorough screening including HBsAg, HBV-DNA but also anti-HBc testing is necessary in these population. Moreover, early/pre-emptive therapy with nucleos(t)ide analogues greatly reduces the risk of HBV reactivation. Current concepts and guidelines are discussed in this manuscript.

Słowa kluczowe: HBV • reaktywacja • HIV • immunosupresja

Key words: HBV • reactivation • HIV • immunosuppression

Adres do korespondencji: Jerzy Jaroszewicz, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, Polska, e-mail: jerzy.jaroszewicz@umb.edu.pl

Wstęp

Jedną z podstawowych cech wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) jest zdolność do wieloletniego przetrwania w organizmie gospodarza nawet przy prawidłowej funkcji układu odpornościowego. Wynika to z unikalnego cyklu replikacyjnego HBV, w przebiegu którego wirus wytwarza stabilne formy replikacyjne w zakażonych hepatocytach (cccDNA). Co więcej, w późniejszych fazach choroby, szczególnie u chorych z HBeAg-ujemnym zapaleniem wątroby typu B, może dochodzić do integracji wirusowego DNA z genomem gospodarza. Wśród innych istotnych cech HBV uniemożliwiających eradykację wirusa należy wymienić jego zmienność genetyczną, zdolność do interferowania z układem odpornościowym, a także istnienie rezerwuarów pozawątrobowych.

Właśnie te cechy powodują, że zakażenia HBV odgrywają globalne znaczenie zdrowotne. Spośród 350–400 milionów ludzi na świecie wykazujących serologiczne cechy przewlekłego zakażenia HBV (dodatni antygen HBs) notuje się 0,5 do 1 miliona zgonów rocznie [1]. Śmiertelność ma związek przede wszystkim z rozwojem marskości wątroby oraz raka pierwotnego wątroby (HCC). Badania długoterminowe wskazują, że 5-letnie ryzyko rozwoju marskości wątroby u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (PZW-B) wynosi od 8 do 20%. Pacjenci z marskością wątroby w okresie niewydolności nie otrzymujący leczenia przeciwwirusowego

wykazują niekorzystne rokowanie z 14–35% szansą przeżycia następnych 5 lat. Co więcej rokrocznie wzrasta zapadalność na HCC, który stanowi obecnie ok. 5% chorób nowotworowych. Roczna zapadalność na HCC w zakażeniu HBV z towarzyszącą marskością wątroby sięga 2% do 5%. Co więcej, PZW-B oraz HCC związany zakażeniem HBV stanowią ok. 10% wskazań do transplantacji wątroby na świecie [2–4].

Związek pomiędzy przebiegiem PZW-B a siłą swoistych odpowiedzi immunologicznych HBV jest bezsporny. Złożony i wielofazowy przebieg choroby jest odzwierciedleniem wypadkowej czynników wirusologicznych i skuteczności kontroli immunologicznej. O ile ostre zakażenie HBV nabyte w wieku dorosłym jest samoistnie eliminowane w 95–99% przypadków, o tyle zakażenia okołoporodowe oraz nabyte we wczesnym dzieciństwie zwykle ulegają chroniczacji [5]. Zakażenia w tym okresie wiążą się z wysoką wiramią HBV, brakiem lub niewielką aktywnością zapalną oraz brakiem/nieznaczną progresją włóknienia wątrobowego. Jest to tzw. faza „tolerancji immunologicznej” (nosicielstwa z wysokim HBV-DNA), w której przypadki spontanicznej eliminacji antygeny HBs są niezmiernie rzadkie [6]. W następnej fazie PZW-B z dodatnim antygenem HBe (tzw. fazy „immunoreaktywnej”) obserwuje się niższe, wahające stężenia HBV-DNA z aktywnym procesem zapalnym i szybką progresją włóknienia. Uszkodzenie wątroby oraz wzrost aktywności ALT wynika z immunoeliminacji zakażonych hepatocytów.

Faza ta ma związek z przełamaniem tolerancji immunologicznej i znacznie częściej występuje w wieku dorosłym, gdy dojrzewa funkcja swoistych wobec HBV składowych układu immunologicznego. Wynikiem tego może być serokonwersja w układzie HBe oraz osiągnięcie trzeciej fazy, kontroli immunologicznej replikacji HBV, inaczej nieaktywnego nosicielstwa antygenu HBs. Osiągnięcie takiego stanu wiąże się z korzystnym rokowaniem oraz najwyższym odsetkiem spontanicznej serokonwersji w układzie HBs, czyli zdarzenia najbardziej zbliżonego do wyleczenia choroby [7]. Odsetek chorych osiągających serokonwersję HBsAg wśród nieaktywnych nosicieli antygenu HBs waha się pomiędzy 1–3% rocznie i ma związek ze skuteczną kontrolą replikacji HBV [8]. Co ważne, jedynymi markerami zakażenia HBV u tych chorych może być obecność przeciwciał anti-HBc oraz anti-HBs.

Z drugiej strony stan nieaktywnego nosicielstwa antygenu HBs, czy też nawet serokonwersji w układzie HBsAg nie zawsze są trwałe. Upośledzenie odporności wynikające z chorób współistniejących czy też leczenia immunosupresyjnego często prowadzi do reaktywacji uprzednio nieaktywnego zakażenia HBV. Przebieg zakażenia HBV u pacjentów z obniżoną odpornością jest agresywny i wiąże się ze znaczną śmiertelnością. Warto jest również podkreślić, że częstość występowania antygenu HBs jest wyższa u pacjentów z niedoborami odporności w porównaniu do osób immunokompetentnych. Przykładowo w badaniu z Grecji [9], obejmującym ponad 1000 pacjentów onkologicznych oraz 920 otrzymujących chemioterapię, dodatni antygen HBs stwierdzono odpowiednio w 5,3% oraz 19%, podczas gdy w grupie dawców krwi odsetek ten wynosił 0,9%. Co więcej, inne markery serologiczne zakażenia HBV (m.in. anti-HBc) notowano u aż 44% pacjentów z chorobami nowotworowymi.

Na plan pierwszy wysuwają się trzy główne grupy pacjentów z deficytami odporności: chorzy z koinfekcją HBV/HIV, z chorobami onkologicznymi lub autoimmunologicznymi otrzymujący leczenie cytostatyczne lub immunosupresyjnie oraz pacjenci po przeszczepach narządów. Wśród ostatnich szczególną grupę stanowią HBsAg-ujemni biorcy wątroby od dawców anti-HBc dodatnich. Wczesne oraz skuteczne hamowanie replikacji HBV przy użyciu analogów nukleoz(t)ydowych (AN) jest kluczowe w stanach immunosupresji, hamując progresję choroby oraz redukując śmiertelność.

Mechanizmy kontroli immunologicznej HBV

HBV tworzy cccDNA w zakażonych hepatocytach w ciągu pierwszych 24 godzin po zakażeniu. cccDNA jest zaś głównym źródłem transkrypcji wirusowego mRNA i może przetrwać w wątrobie wiele lat, nawet po serokonwersji w układzie HBs. Dotychczas stosowane AN nie wpływają znacząco na zawartość cccDNA w hepatocytach, zaś jedyną możliwością skutecznej kontroli HBV jest niszczenie zakażonych komórek oraz blokowanie zakażenia nowych. Właśnie z uwagi na swoje właściwości immunomodulacyjne interferon alfa wykazuje wyższą skuteczność w zakresie indukowania serokonwersji w układzie HBe oraz HBs w porównaniu do AN [10,11].

Jak wspomniano wyżej procesy immunologiczne są kluczowe dla skutecznej kontroli replikacji HBV. Co ciekawe, podobnie do cccDNA również swoiste dla HBV limfocyty cytotoksyczne oraz przeciwciała są wykrywane wiele lat po wystąpieniu serokonwersji w układzie HBs (np. po przebiegu ostrego WZW typu B). Niektórzy autorzy postulują, że

właśnie pozostawanie w wątrobie szczątkowej ilości cccDNA może być elementem podtrzymującym długoterminowo odporność anti-HBV [12]. Badania immunologiczne pacjentów z ostrym WZW typu B dostarczają dowodów na kluczową rolę odpowiedzi komórkowych ze strony limfocytów T cytotoksycznych (CD8, CTL) oraz pomocniczych (CD4) w osiągnięciu kontroli zakażenia HBV. Stwierdzono między innymi, że HBV-DNA oraz antygen HBe ulega szybszemu zanikowi u chorych z wyższą zawartością swoistych dla HBV cytotoksycznych limfocytów T CD8 [13].

W przeciwieństwie do ostrych zakażeń HBV [14] w PZW-B stosunkowo rzadko notuje się obecność swoistych dla HBV limfocytów T [15]. Ponowny wzrost aktywności limfocytów T CD4 i CD8, podobny do fazy ostrej, obserwuje się w okresie poprzedzającym serokonwersję w układzie HBe. Z drugiej strony w PZW-B z ujemnym antygenem HBe głębokie upośledzenie funkcji limfocytów cytotoksycznych może wynikać z ciągłej stymulacji antygenowej. Między innymi z powodu nadmiaru antygenu HBsAg syntetyzowanego w przewadze 10^3 – 10^6 w stosunku do dojrzałych wirionów HBV. Mechanizm ten prowadzi do tzw. wycieńczenia immunologicznego (immune exhaustion), w którym istotną rolę odgrywa białko PD-1 [16]. Wśród innych czynników upośledzających swoistą odpowiedź komórkową można wymienić obniżenie funkcji komórek prezentujących antygen (dendrytycznych), wpływ limfocytów T-regulatorowych, ale również mechanizmy nieswoiste, np. ostatnio postulowany wzrost stężenia arginazy [17].

Rozważając mechanizmy kontroli immunologicznej nie można zapomnieć o roli komórek NK i NKT. Działają one pomocniczo wobec limfocytów T, szczególnie na wczesnych etapach zakażenia [13] prawdopodobnie poprzez indukowanie apoptozy zakażonych hepatocytów na szlaku zależnym od ekspresji TRAIL. Co więcej, uważa się że w pewnych sytuacjach mogą być one kluczowe dla immunopatologii wątroby, szczególnie w przebiegu reaktywacji HBV, nasilając zmiany martwicze w wątrobie.

Z drugiej strony odporność humoralna ma znaczenie protekcyjne dla zakażeń HBV. Pojawiające się przeciwciała anti-HBs są neutralizujące, a więc chronią przed (re)infekcją, szczególnie gdy ich miano przekracza 10 mIU/mL. Podobnie przeciwciała anti-HBe pojawiają się u pacjentów, którzy osiągnęli fazę kontroli immunologicznej, (serokonwersję w układzie HBe), zwykle z niższymi wartościami HBV-DNA, chociaż są również obecne w reaktywacji HBV. Natomiast rola przeciwciał anti-HBc nie została dobrze poznana. Pojawiają się już w ostrej fazie zakażenia HBV, utrzymują się przez cały okres PZW-B, jak również po serokonwersji w układzie HBs. Przeciwciała anti-HBc odgrywają istotną rolę kliniczną jako marker przebytego zakażenia HBV. Ich obecność nawet przy niewykrywalnym antygenie HBs, czy też HBV-DNA może wskazywać na możliwość reaktywacji HBV w stanach upośledzenia odporności. Ich oznaczanie ma szczególne znaczenie u chorych onkologicznych oraz kwalifikowanych do przeszczepów szpiku i narządów, gdzie immunosupresja jest szczególnie głęboka. Ponadto obecność anti-HBc u pacjentów kwalifikowanych do transplantacji wątroby ma duże znaczenie, gdyż wymusza szczególne postępowanie, m.in. stosowanie immunoglobuliny anti-HBs (HIBIG) w prewencji reaktywacji HBV. Co więcej, obecność anti-HBc może wskazywać na istnienie rezerwuarów pozawątrobowych HBV. Niedawne badania doświadczalne wskazują na możliwość

Tabela 1. Wpływ zakażenia HIV na naturalny przebieg zakażenia HBV nabytego w wieku dorosłym (zmodyfikowane, na podstawie Thio i wsp. [21]).

Wpływ	Komentarz
Zwiększona częstość rozwoju PWZ-B po zakażeniu ostrym	Badania przeprowadzone w grupach MSM. Niższe wartości CD4 zwiększają ryzyko chroniczycacji
Zmniejszona częstość utraty antygenu HBe	
Zwiększona replikacja HBV	Szczególnie u osób z wyższymi wartościami HBV-DNA
Zwiększona szansa utraty przeciwciał anti-HBs	Ryzyko związane z niskimi wartościami limfocytów CD4
Szybsza progresja choroby	Przed wszystkim rozwój marskości wątroby oraz zgonów związanych z dysfunkcją tego narządu
Zwiększone ryzyko rozwoju HCC	33% wzrost ryzyka na każde obniżenie CD4 o 100/mm ³

utrzymywania się zakażenia HBV nawet po eksplantacji zakażonej wątroby [18].

Podsumowując, zarówno odpowiedź swoista jak i nieswoista odgrywają istotną rolę w kontroli zakażenia HBV. Immunosupresja związana z chorobą lub działaniem leczniczym (jatrogena), prowadząc do naruszenia delikatnej równowagi układu odpornościowego, może przyczyniać się do reaktywacji HBV.

Aktywność zakażenia HBV w koinfekcji HBV/HIV

Z uwagi na wspólne drogi transmisji zakażenia HBV oraz HIV często współistnieją. Szacuje się, że 2–4 milionów chorych spośród 40 milionów zakażonych HIV cierpi na zakażenie HBV. W krajach Europy Zachodniej i USA odsetek pacjentów współzakażonych HBV/HIV sięga 6–14% [19,20]. Zakażenie HIV, a w szczególności związany z nim deficyt odporności, wpływa negatywnie na przebieg zakażenia HBV. O ile ostre WZW-B ulega przejściu w proces przewlekły <5% dorosłych z monoinfekcją HBV, to w koinfekcji HBV/HIV odsetek chroniczycacji sięga 25% [22]. Co więcej, w przebiegu zakażenia HBV/HIV znacznie rzadziej dochodzi do korzystnych zjawisk serologicznych (m.in. serokonwersji HBeAg), zaś częściej do występowania powikłań (Tabela 1) [23]. Duże badania kohortowe jednoznacznie wskazują na wyższą śmiertelność związaną z dysfunkcją wątroby u pacjentów HBV/HIV. W badaniu MACS [22] poddano obserwacji długoterminowej kohortę 5293 osób MSM. Śmiertelność związana z chorobami wątroby w grupie osób z koinfekcją HBV/HIV wynosiła 14,2/1000 osobodni i była istotnie wyższa w porównaniu z grupą HIV+/HBsAg– (1,7/1000 osobodni) oraz z HIV–/HBsAg+ (0,9/1000 osobodni).

Część z NA stosowanych w leczeniu zakażenia HIV wykazuje wysoką skuteczność w hamowaniu replikacji HBV. Rzeczywiście, zastosowanie silnie działającego analogu nukleotydowego – tenofowiru (TDF) istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia

marskości wątroby. Tuma i wsp. [23] stwierdzili, że ryzyko to w koinfekcji HBV/HIV w czasie długoterminowego leczenia TDF zmniejsza się do poziomu ryzyka u osób z monoinfekcją HIV. Pomimo korzystnych danych częstość serokonwersji w układzie HBs również u pacjentów otrzymujących HAART pozostaje niewielka, nie przekraczająca 3%.

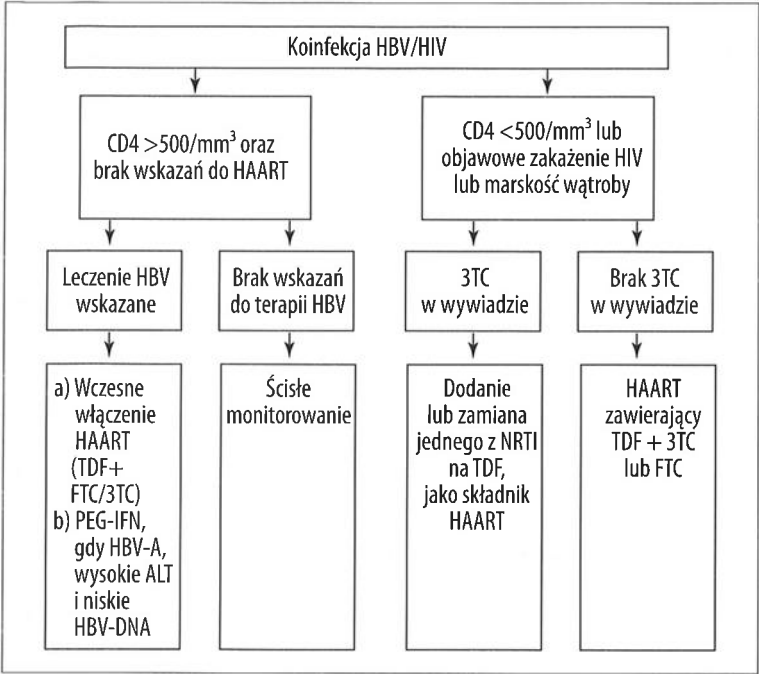
Szanse na serokonwersję w układzie HBsAg u chorych zakażonych HBV/HIV nie zależą wyłącznie od długotrwałej supresji replikacji. W niedawnym badaniu z Francji [24] poddano obserwacji długoterminowej 143 pacjentów zakażonych HBV/HIV w trakcie terapii HAART zawierającej TDF. Stwierdzono, że u pacjentów z dodatnim antygenem HBe spadek stężenia HBsAg był istotnie niższy u chorych z głębszym deficytem odporności (CD4 <350/mm³). Również w badaniach własnych stwierdzono związek pomiędzy wzrostem liczby CD4 w trakcie HAART a niższym stężeniem antygenu HBs u 174 pacjentów HBV/HIV (Jaroszewicz, dane niepublikowane). Powiązanie stężenia antygenu HBs z nasileniem deficytu odporności jest istotne z klinicznego punktu widzenia. Sugeruje bowiem, że do osiągnięcia obniżenia stężenia HBsAg i w następstwie do serokonwersji HBsAg niezbędne jest nie tylko trwale zahamowanie replikacji HBV, lecz również skuteczna rekonstrukcja immunologiczna, wyrażona wzrostem liczby limfocytów CD4. Badania te mogą wskazywać na potrzebę rozpoczynania leczenia anty-HBV u pacjentów z mniej zaawansowaną chorobą, przy wyższych liczbach CD4.

Rekomendacje

O ile wcześniejsze rekomendacje sugerowały brak konieczności włączania HAART u pacjentów HBV/HIV z „adekwatną” wartością CD4 (>350/mm³), o tyle już nowe wytyczne uwzględniają wpływ deficytu odporności na skuteczność leczenia anty-HBV. Najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Klinicznego AIDS (EACS) opublikowane w październiku 2011 r. [25] wskazują, że „w koinfekcji HBV/HIV oraz HCV/HIV wczesne włączenie HAART jest korzystne, z uwagi na wolniejszą progresję włóknienia związaną rekonstrukcją immunologiczną oraz supresją HIV-RNA”. W związku z tym zaleca się rozpoczęcie leczenia HAART zawierającego TDF u wszystkich pacjentów zakażonych HBV wymagających leczenia niezależnie od liczby CD4. Wskazania do leczenia HBV są zbliżone do tych w monoinfekcji HBV, tj. HBV-DNA >2000 IU/ml, zaś u chorych z marskością wątroby oraz zaawansowanym włóknieniem leczenie może być prowadzone u chorych z HBV-DNA <2000 IU/mL. Co więcej, u pacjentów HBsAg(+) z CD4 <500/mm³ leczenie powinno być rozpoczęte niezależnie nawet przy braku wskazań związanych z zakażeniem HBV, aby uniknąć nasilenia PZW-B związanego z immunosupresją. Algorytm terapeutyczny EACS przedstawiono na Rycinie 1.

Reaktywacja HBV u pacjentów leczonych immunosupresyjnie

Reaktywację HBV definiuje się jako wzrost HBV-DNA z towarzyszącymi zmianami martwiczo-zapalnymi w wątrobie u chorych z nieaktywnym nosicielstwem antygenu HBs oraz u pacjentów po przebytej serokonwersji w układzie HBsAg [26]. Ważne jest tutaj podkreślenie, że reaktywację dotyczą nie tylko nosicieli antygenu HBs, lecz również chorych HBsAg-ujemnych z serologicznymi wskaźnikami przebytego zakażenia HBV (anty-HBc dodatni, anty-HBs dodatni). Odminną



Rycina 1. Algorytm leczenia zakażenia HBV u chorych z koinfekcją HBV/HIV na podstawie aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Klinicznego AIDS (EACS).

grupę stanowią chorzy z utajonym zakażeniem HBV, u których stwierdza się replikację HBV pod nieobecność serologicznych wykładników zakażenia (HBsAg, HBeAg).

Reaktywacja HBV jest zjawiskiem złożonym patogenetycznie, w przebiegu którego immunosupresja związana z chorobą bądź leczeniem powoduje naruszenie kontroli immunologicznej zakażenia HBV. Zaburzenia odporności prowadzące do reaktywacji mogą dotyczyć odpowiedzi komórkowej (np. zakażenie HIV, terapia anty-TNF) jak również humoralnej (przeciwciała anty-CD20). Czynniki związane z reaktywacją HBV zostały zebrane w Tabeli 2. Typowo reaktywacja HBV rozpoczyna się nagłym wzrostem replikacji (wzrost HBV-DNA o więcej niż 1,0 log10 IU/mL), któremu może towarzyszyć reserokonwersja w układzie HBe i HBs. Druga faza rozwija się zwykle, gdy dochodzi do zakończenia immunosupresji (odstawienie leczenia). Rekonstrukcja odpowiedzi immunologicznych prowadzi do destrukcji zakażonych hepatocytów, pojawienia się zmian martwiczo-zapalnych w wątrobie, zaś w konsekwencji u niektórych chorych do niewydolności tego narządu. W fazie tej obserwuje się podwyższoną aktywność ALT (zwykle 3 × ULN) oraz biochemiczne cechy dysfunkcji wątroby. Śmiertelność jest również zależna od deficytu odporności, sięgając 5% do 40% [27]. U pacjentów, u których leczenie immunosupresyjne jest kontynuowane, nie występuje faza zapalna, jednakże wysokie stężenie HBV-DNA może prowadzić do zapalenia cholestatycznego wątroby z jej włóknieniem, jako wyraz cytopatycznego działania HBV [28].

Częstość występowania reaktywacji zależy od stopnia upośledzenia odporności. Jest szczególnie wysoka u chorych HBsAg(+) otrzymujących leczenie immunosupresyjne sięgając 24% do 88% [29]. Dość duża rozpiętość częstości występowania wynika ze złożonych czynników ryzyka obejmujących wyjściowe stężenie HBV-DNA, status serologiczny pacjenta, stosowanie glikokortykosteroidów, rytuximabu, płeć (mężczyźni), młodszy wiek, jak również rozpoznanie chłoniaka oraz wyjściową aktywność ALT przed chemioterapią [26,27]. Reaktywacje HBV obserwuje się nawet częściej

Tabela 2. Przyczyny oraz grupy chemioterapeutyków, z przykładami związane z reaktywacją HBV (zmodyfikowane na podstawie Roche i wsp. [26] oraz Yeo i wsp. [27]).

Przyczyny reaktywacji	Grupy chemioterapeutyków
Spontaniczna, głównie u chorych z HBeAg ujemnym PZW-B	Kortykosteroidy (prednizon, deksametazon, metilprednizon)
Chemioterapia w chorobach nowotworowych	Cytostatyki (doxorubicyna, epirubicyna, daunorubicyna, bleomycyna)
Leczenie immunomodulacyjne, terapie biologiczne w schorzeniach autoimmunizacyjnych	Alkaloidy pochodzenia roślinnego (winkrystyna, winblastyna)
Zakażenie HIV	Substancje alkilujące (cyklofosamid, chlarambutol, cysplastyne)
Przeszczepy szpiku kostnego	Antymetabolity (metotreksat, flueouracyl, merkaptopuryna)
Przeszczepy narządów (nerki, płuc, serca)	Przeciwciała monoklonalne (rituksymab, alemtuzumab, infliximab)
Reaktywacje w trakcie leczenia AN (brak przyjmowania leków, oporność HBV)	Interferon

u pacjentów leczonych przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20 (rytuximab) jak również u biorców narządów. Powikłanie to obserwowano również u pacjentów z HCC leczonych chemoembolizacyjnie (TACE).

Liczne badania randomizowane wskazują na korzystne wyniki leczenia wyprzedzającego (tzw. pre-emptive therapy) z zastosowaniem AN (głównie lamiwudyny) w redukcji częstości występowania i śmiertelności reaktywacji HBV [30,31].

Zagadnienia te zostały szerzej omówione w innych opracowaniach [32–34], w związku z tym w niniejszej pracy przedstawione zostaną aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Badań Chorób Wątroby (EASL), opublikowane w marcu 2012.

Rekomendacje

Aktualne rekomendacje EASL [1] wskazują na konieczność oznaczania HBsAg, anty-HBc oraz HBV-DNA u wszystkich chorych, u których rozważana jest chemioterapia lub terapia immunosupresyjna (A1). U chorych z ujemnym skreśleniem w kierunku zakażenia HBV powinno się wykonać szczepienia anty-HBV. Co więcej, u chorych HBsAg(+) niezależnie od stężenia HBV-DNA należy rozpocząć leczenie AN. Leczenie to powinno być kontynuowane przez cały okres chemioterapii i przez 12 miesięcy po jej zakończeniu (A1). Zalecenie to jest szczególnie istotne z uwagi na odległe przypadki reaktywacji obserwowane wiele miesięcy po zakończeniu leczenia immunosupresyjnego (35). Natomiast dane dotyczące, który z AN powinien być zastosowany, są nadal skąpe. Wytyczne EASL 2012 wskazują, że u pacjentów z niską wyjściową wiremią (HBV-DNA <2000 IU/mL) oraz krótkim planowanym okresem immunosupresji podanie lamiwudyny jest wystarczające (B1). Należy jednak podkreślić, że zalecenie stosowania lamiwudyny w erze nowoczesnych analogów nukleoz(t)ydowych wydaje się być kontrowersyjne, co wynika przede wszystkim z dużego ryzyka powstawania oporności HBV na ten lek. Z drugiej strony sugeruje się, że chorzy z wyższym stężeniem HBV-DNA oraz ci, u których stosowane będą długotrwałe oraz powtarzające się cykle immunosupresji, powinni być leczeni AN z większą barierą genetyczną dla oporności, tj. entekawirem i tenofowirem (C1).

W przypadku chorych z ujemnym antygenem HBs, niewykrywalnym HBV-DNA ale stwierdzanymi przeciwciałami anty-HBc niezbędne jest regularne (co 1–3 miesięcy) monitorowanie ALT oraz HBV-DNA. Z drugiej strony niektórzy eksperci uważają, że profilaktyka lamiwudyną powinna

być stosowana u wszystkich chorych HBsAg(–) oraz anty-HBc(+) otrzymujących rytuximab lub złożoną chemioterapię z powodu chorób rozrostowych szpiku. Kwestia ta wymaga dalszej oceny.

Wytyczne Polskiej Grupy Ekspertów HBV [36] idą jeszcze dalej, wskazując na konieczność rozpoczęcia terapii analogami nukleoz(t)ydowymi „u osób, u których planuje się lub już rozpoczęto chemioterapię lub stosowanie innych leków immunosupresyjnych, z wykazaną obecnością HBsAg lub tylko anty-HBc (nawet przy niewykrywalnym HBV-DNA)” [36]. Pomimo jednoznacznych zaleceń w tej kwestii brak jest odpowiednich zapisów w polskich programach terapeutycznych. Z drugiej strony rozpoczęcie terapii anty-HBV zgodnie z zapisem w programie terapeutycznym leczenia HBV, tj. u pacjentów z HBV-DNA >2,000 IU/mL oraz podwyższoną aktywnością ALT jest nieakceptowalne. Postępowanie takie traci swoje znaczenie profilaktyczne wobec reaktywacji HBV.

Podsumowanie

Pacjenci z niedoborami odporności stanowią szczególną grupę chorych wysokiego ryzyka reaktywacji, szybkiej progresji choroby oraz zgonu z powodu zakażenia HBV. Wskazana jest rutynowa diagnostyka tych grup chorych w kierunku zakażenia HBV, która nie powinna się ograniczać wyłącznie do oznaczania antygenu HBs, lecz również przeciwciał anty-HBc oraz HBV-DNA. Szczepienie anty-HBV jest niezbędne u osób bez wykładników zakażenia HBV. W przypadku stwierdzenia serologicznych cech zakażenia HBV wczesna/wyprzedzająca terapia supresyjna HBV redukuje powikłania oraz śmiertelność związaną z zakażeniem HBV. U pacjentów z koinfekcją HBV/HIV wczesne włączenie terapii antyretrowirusowej aktywnej wobec HBV zwiększa szansę na uzyskanie kontroli immunologicznej zakażenia HBV. Nadal brakuje wczesnych wskaźników rokowniczych reaktywacji HBV (cccDNA, qHBsAg, qHBcAg), ich opracowanie pozwoli na optymalizację profilaktyki i leczenia reaktywacji zakażeń HBV.

Piśmiennictwo:

1. European Association For The Study Of The Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol, 2012 [Epub ahead of print]
2. Fattovich G: Natural history and prognosis of hepatitis B. Semin Liver Dis, 2003; 23: 47–58
3. Ganem D, Prince AM: Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. N Engl J Med, 2004; 350: 1118–29
4. Liaw YF: Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis, 2005; 25: 40–47
5. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH i wsp.: Natural history of acute hepatitis B surface antigenpositive hepatitis in Greek adults. Gastroenterology, 1987; 92: 1844–50
6. Lok AS, McMahon BJ: Chronic hepatitis B. Hepatology, 2007; 45: 507–39
7. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F: Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. J Hepatol, 2008; 48: 335–52
8. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P i wsp.: Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. Gastroenterology, 2010; 139: 483–90
9. Alexopoulos CG, Vaslamatzis M, Hatzidimitriou G: Prevalence of hepatitis B virus marker positivity and evolution of hepatitis B virus profile, during chemotherapy, in patients with solid tumours. Br J Cancer, 1999; 81: 69–74
10. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX i wsp.: Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med, 2005; 352: 2682–95
11. Janssen HL, van ZM, Senturk H i wsp.: Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. Lancet, 2005; 365: 123–29
12. Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S i wsp.: Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. Gastroenterology, 2004; 126: 1750e8
13. Li J, Han Y, Jin K i wsp.: Dynamic changes of cytotoxic T lymphocytes (CTLs), natural killer (NK) cells, and natural killer T (NKT) cells in patients with acute hepatitis B infection. Virol J, 2011; 8: 199
14. Jaroszewicz J, Markova A, Schlaphoff V i wsp.: Association of HBsAg decline with innate and adaptive immune responses during acute hepatitis B virus infection. J Hepatol, 2011; 54: S119
15. Bertolotti A, Gehring AJ: The immune response during hepatitis B virus infection. J Gen Virol, 2006; 87: 1439–49
16. Fiscaro P, Valdatta C, Massari M i wsp.: Antiviral intrahepatic T-cell responses can be restored by blocking programmed death-1 pathway in chronic hepatitis B. Gastroenterology, 2010; 138: 682–93
17. Sandalova E, Laccabue D, Boni C i wsp.: Increased levels of Arginase in patients with acute hepatitis B suppress antiviral T cells. Gastroenterology, 2012 [Epub ahead of print]
18. Ciesek S, Helfritz FA, Lehmann U i wsp.: Persistence of occult hepatitis B after removal of the hepatitis B virus-infected liver. J Infect Dis, 2008; 197: 355e–60
19. Alter, MJ: Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. J Hepatol, 2006; 44: S6–9

20. Lacombe K, Bottero J, Lemoine M i wsp.: HIV/hepatitis B virus co-infection: current challenges and new strategies. *J Antimicrob Chemother*, 2009; 65: 10–17
21. Thio CL: Hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology*, 2009; 49: S138–45
22. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr i wsp.: HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*, 2002; 360: 1921–26
23. Tuma P, Medrano J, Resino S i wsp.: Incidence of liver cirrhosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis B or C in the era of highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther*, 2010; 15: 881–86
24. Maylin S, Boyd A, Lavocat F i wsp.: Kinetics of HBs and HBe antigen and prediction of treatment response to tenofovir in antiretroviral-experienced HIV-HBV infected patients. *AIDS*, 2012 [Epub ahead of print]
25. European AIDS Clinical Society. Guidelines for HIV-infection. October 2011, http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/eacsguidelines-v6_english.pdf
26. Roche B, Samuel D: The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation. *Liver Int*, 2011; 31: 104–10
27. Yeo W, Johnson PJ: Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology*, 2006; 43: 209–20
28. Cooksley WG, McIvor CA: Fibrosing cholestatic hepatitis and HBV after bone marrow transplantation. *Biomed Pharmacother*, 1995; 49: 117–24
29. Cornberg M, Jaroszewicz J, Manns MP i wsp.: Treatment of chronic hepatitis B. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2010; 56: 451–65
30. Hsu C, Hsiung CA, Su LJ i wsp.: A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology*, 2008; 47: 844–53
31. Loomba R, Rowley A, Wesley R i wsp.: Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med*, 2008; 148: 519–28
32. Juszczak J: Reaktywacja zakażenia wirusem B zapalenia wątroby u pacjentów wymagających leczenia immunosupresyjnego lub cytotoksycznego. *Zakażenia*, 2010; 1: 68–71
33. Jabłkowski M, Białkowska J: Reaktywacja zakażenia wirusem B zapalenia wątroby podczas leczenia onkologicznego. *Medical Science Review – Hepatologia*, 2011; 11: 37–40
34. Łapiński TW, Jaroszewicz J, Ostapczuk A i wsp.: Przewlekłe zakażenie HBV u chorych z zespołami proliferacyjnymi. *Przegląd Epidemiol*, 2012; 66: 25
35. Orlando R, Tosone G, Tiseo D i wsp.: Severe reactivation of hepatitis B virus infection in a patient with hairy cell leukemia: Should lamivudine prophylaxis be recommended to HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients? *Infection*, 2006; 34: 282–84
36. Juszczak J, Boron-Kaczmarek A, Cianiara J i wsp.: Zalecenia terapeutyczne na rok 2010: Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. *Polska Grupa Ekspertów HBV. Medical Science Review – Hepatologia*, 2010; 10: 52–53

Dalsze kierunki badań nad terapią zakażeń HCV, czyli jak będziemy leczyć w roku 2015?

Future directions of research on HCV infection therapy, how are we going to treat patients in 2015?

Robert Flisiak

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska

Summary: Clinical studies on new drugs for HCV infection are focused on improvement of efficacy, reduction of side effects, shortening duration of treatment, prevention of resistant variants development and to create interferon-free therapy. There are two classes of drugs currently studied in clinical trials which are expected to be available for patients by year 2015. The first one are direct acting antivirals (DAA) that include already registered first generation of protease inhibitors: boceprevir and telaprevir as well as macrocyclic second generation protease inhibitor TMC435 (simeprevir) which is currently in phase 3 of clinical trials. Other studied members of DAA are polymerase inhibitors with the most advanced representative of GS-7977 and NS5A inhibitors representing by BMS-790052. The second class are host targeting antivirals (HTA) which include cyclophilin inhibitors and immunomodulators. The most advanced in development cyclophilin inhibitor is alisporivir previously known as Debio-025. PegIFN λ seems to be promising alternative for PegIFN α . At this moment GS-7977 and alisporivir demonstrated activity sufficient to cure HCV infection in at least part of genotype 2 and 3 infected patients without interferon alfa. As a result of ongoing clinical trials we can expect at least three protease inhibitors, one polymerase inhibitor, one cyclophilin inhibitor that will be available for treatment of hepatitis C by year 2015.

Słowa kluczowe: wirusowe zapalenie wątroby • leczenie • inhibitory proteazy • inhibitory polimerazy • inhibitory cyklofiliny

Key words: viral hepatitis • treatment • protease inhibitors • polymerase inhibitors • cyclophilin inhibitor

Adres do korespondencji: Robert Flisiak, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, Polska, email: anna.parfieniuk@gmail.com

Wstęp

Zarejestrowane w roku 2011 inhibitory proteazy pierwszej generacji, boceprevir (BOC) i telaprevir (TVR) umożliwiły otwarcie nowego rozdziału w leczeniu zakażeń HCV. Terapia trójklewkowa z ich zastosowaniem u zakażonych genotypem 1 HCV dotychczas nieleczonych chorych zwiększa wartość wskaźnika SVR, a więc de facto sukces terapeutyczny aż do 75%. Oznacza to, że w stosunku do dotychczasowej terapii dwulekowej gdzie SVR wynosi około 40%, skuteczność wzrosła blisko dwukrotnie [1,2]. Jeszcze większy bo 3–5 krotny wzrost skuteczności uzyskano w trudnych dotychczas do leczenia populacjach chorych z nawrotem zakażenia lub z brakiem odpowiedzi na nie, a także u chorych z zaawansowanym włóknieniem [3,4]. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że ta rewolucyjna poprawa skuteczności terapii dotyczy wyłącznie zakażeń genotypem 1. Jest więc oczywiste, że dalsze badania zmierzają do poprawy skuteczności leczenia

także przy zakażeniu innymi genotypami HCV. Jednak w zakażeniach genotypami 2 i 3 wartości SVR osiągają poziom 80% już przy zastosowaniu terapii dwulekowej (PegIFN α + RBV) i to w czasie leczenia o połowę krótszym niż w przypadku zakażeń genotypem 1. Oznacza to, że zakres możliwej poprawy skuteczności jest już niewielki, a więc poszukiwane będą sposoby dalszego skrócenia czasu terapii oraz wyeliminowania działań ubocznych, co w praktyce oznacza próby ograniczenia stosowania PegIFN α przy zachowaniu przynajmniej takiej samej skuteczności. Inhibitory proteazy zwiększyły ryzyko wystąpienia działań ubocznych wyrażone zwłaszcza głębszą niedokrwistością i zmianami skórными. Dodatkowym problemem, z którym dotychczas nie mieliśmy do czynienia, jest selekcja szczepów opornych HCV.

Niezbędne będzie dążenie do obniżenia kosztów nowych terapii, gdyż przy obecnie proponowanych cenach inhibitorów proteazy pierwszej generacji nieuchronym wydaje się

Tabela 1. Szacunkowy wzrost całkowitych kosztów terapii zakażeń HCV w skali Polski w zależności od włączenia terapii trójkowej z BOC lub TVR w różnych populacjach zakażonych HCV (obliczenia własne, prezentowane podczas IX Forum Zakażeń, 2012).

Populacja objęta terapią trójkową	Odsetek chorych na terapii trójkowej	Szacunkowy wzrost kosztów leczenia wszystkich zakażonych HCV
G1	70%	189%
G1-NR	21%	55%
G1-S4	10%	25%
G1-NR-S3/4	7%	17%
G1-NR-S4	3%	6%

G1 – zakażeni genotypem 1; NR – chorzy u których poprzednia terapia standardowa była nieskuteczna; S – zaawansowanie włókienia.

znaczące zwiększenie nakładów na leczenie zakażeń HCV, co może być poważnym ograniczeniem we wprowadzaniu ich do praktyki klinicznej (Tabela 1). Należy się spodziewać, że terapia trójkowa w najbliższych latach będzie dostępna tylko w wybranych populacjach zakażonych HCV, a i to zapewne nie we wszystkich regionach świata. Jednak wraz z rejestracją kolejnych leków należy się spodziewać obniżenia kosztów terapii.

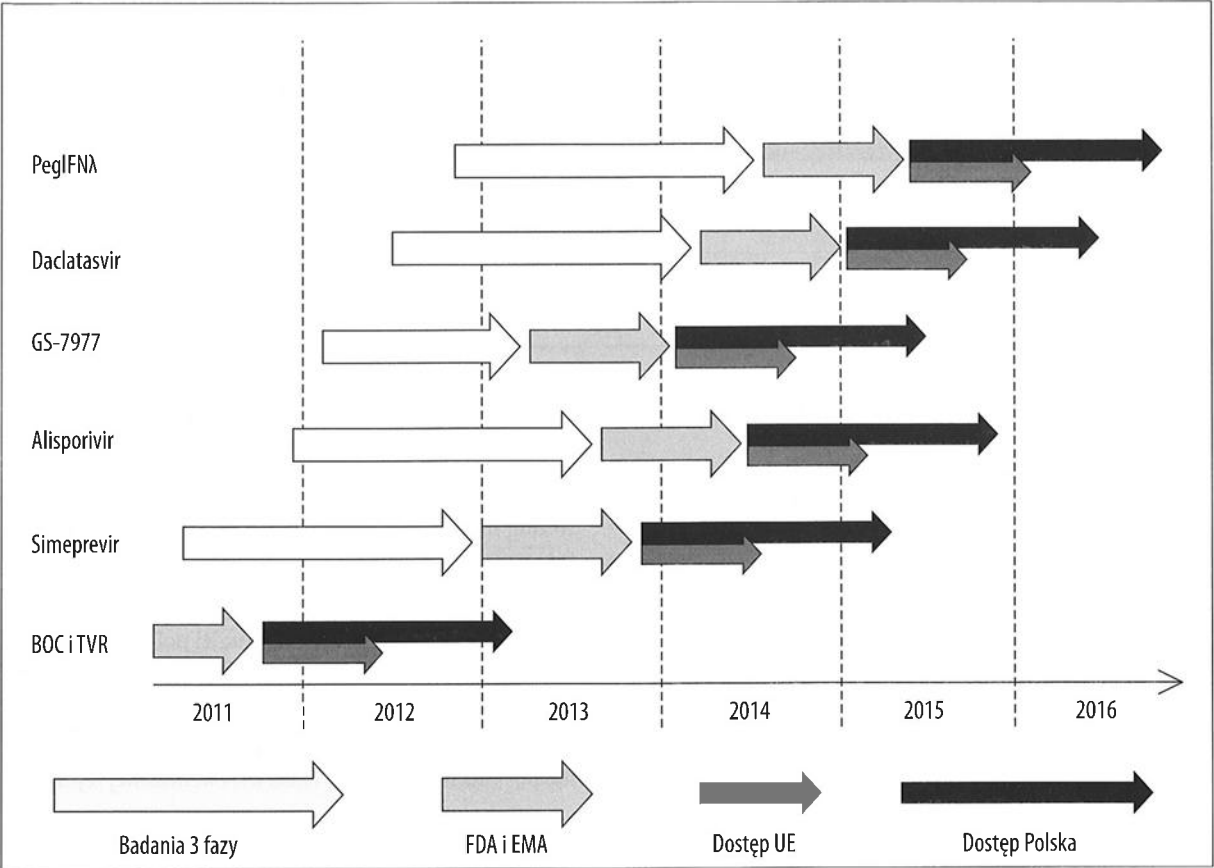
Terapia trójkowa została uwzględniona w rekomendacjach Polskiej Grupa Ekspertów HCV [5]. Jednocześnie w odniesieniu do obu inhibitorów proteazy rozpoczęto procedury związane z umożliwieniem ich włączenia do programów terapeutycznych NFZ, co stworzy warunki do finansowania terapii. Będzie to zapewne możliwe dopiero w roku 2013 (Rycina 1), ale otwartym pozostaje pytanie jakie populacje chorych otrzymają możliwość terapii trójkowej, gdyż jak wynika z Tabeli 1, w przypadku objęcia nią wszystkich zakażonych genotypem 1 koszt leczenia zakażeń HCV w skali kraju wzrosłby blisko 3-krotnie. Uwzględniając możliwości i aktualną politykę zdrowotną państwa najbardziej prawdopodobnym jest umożliwienie terapii trójkowej pacjentom z zaawansowanym włókieniem zwłaszcza tym, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie. Jednak nawet objęcie tą terapia tak niewielkiej grupy chorych będzie wymagało zwiększenia wydatków na leczenie zakażeń HCV o 6–25% (Tabela 1).

Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA)

Lekiem najbardziej zaawansowanym w badaniach klinicznych (3 faza) jest makrocycliczny inhibitor proteazy drugiej generacji – TMC435 (Simeprevir), (Tabela 2). Stosowany w skojarzeniu z PegIFN α 2a i RBV w badaniu fazy 2b (PILLAR) w populacji dotychczas nieleczonych zakażonych genotypem 1 wykazał SVR na poziomie 86%. Ważne jest przy tym, że efekt ten uzyskano przy dawkowaniu raz dziennie, co stanowi postęp w stosunku do trzykrotnego dawkowania BOC i TVR, oraz bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa, pozbawionym praktycznie dodatkowych działań ubocznych, poza tymi związanymi ze stosowaniem PegIFN α 2a i RBV [6]. We wspomnianym badaniu testowano 12 lub 24 tygodniową terapię trójkową (TMC435+PegIFN α 2a+RBV) w schemacie zależnym od odpowiedzi na leczenie. Terapia dwulekowa PegIFN α 2a+RBV trwała do 24 tygodni w przypadku uzyskania RVR, lub była kontynuowana do 48 tygodni przy jego braku. Jednak zaskakującym i trudnym do wytłumaczenia w oparciu nawet o dogłębną analizę genomyczną jest niezwykle wysokie, bo sięgające 65%, SVR

w ramieniu kontrolnym chorych leczonych przez 48 tygodni PegIFN α 2a i RBV. W takiej sytuacji rozstrzygającymi o faktycznej skuteczności terapi trójkowej z TMC435 będą wyniki badań 3 fazy prowadzonych na znacznie większych grupach pacjentów, których zakończenia należy się spodziewać z końcem roku 2012. Oznacza to, że lek ma szansę na zarejestrowanie przez FDA i EMA w drugiej połowie roku 2013, a wejść do praktyki klinicznej w roku 2014 z możliwym włączeniem do programu terapeutycznego/lekowego w Polsce w roku 2015 (Rycina 1). Zaawansowanie badań nad pozostałymi, wymienionymi w Tabeli 2, inhibitorami proteazy nie pozwala na określenie czasu ich ewentualnej rejestracji.

Poza przedstawionymi powyżej inhibitorami proteazy (BOC, TVR i TMC435), na różnych etapach badań klinicznych znajdują się należące również do DAA inhibitory polimerazy kodowanej przez region NS5B genomu (inhibitory RNA zależnej RNA polimerazy – RdRp). Grupa ta obejmuje analogi nukleozydowe łączące się z miejscem aktywnym białka NS5B i analogi nienukleozydowe, których punkt uchwytu jest zlokalizowany poza miejscem aktywnym. Najbardziej zaawansowanymi w badaniach klinicznych inhibitorami polimerazy są: RG7128 (Merycytabina), BI207127, VX-222 i PSI-7977. Najwięcej emocji w ostatnich miesiącach wzbudziły prezentowane podczas AASLD w roku 2011 wyniki badania Electron z zastosowaniem w różnych populacjach chorych PSI-7977, którego nazwę zmieniono ostatnio na GS-7977. Słabością tego badania były nieliczne (10-osobowe) grupy chorych, które dotyczyły jednak różnych, w tym trudnych do leczenia populacji. W dotychczas zakończonej części tego badania dowiedziono, że SVR na poziomie 100% u zakażonych genotypami 2 i 3 HCV jest możliwe do osiągnięcia po zaledwie 12-tygodniowej terapii dwulekowej obejmującej stosowanie PSI-7977 w skojarzeniu z RBV, bez konieczności stosowania PegIFN α [7]. Zastosowanie tego schematu terapeutycznego, niestety nieprzyniosło efektu w trudnej do leczenia populacji zakażonych genotypem 1 po uprzednim całkowitym braku odpowiedzi na terapię standardową (null responders). Wyniki zastosowania skojarzenia GS-7977 z RBV u chorych uprzednio nieleczonych zakażonych genotypem 1 zostaną prawdopodobnie przedstawione podczas kongresu EASL w roku 2012. Można się spodziewać, że dalsze badania nad GS-7977, w których nastąpi, wydłużenie czasu terapii oraz ewentualne skojarzenie z innymi lekami przeciwwirusowymi, umożliwi skuteczne i bezpieczne leczenie w „trudnych” populacjach chorych bez konieczności stosowania PegIFN α , a być może także RBV. W związku z doskonałym profilem bezpieczeństwa GS-7977 jest to szczególnie oczekiwane w odniesieniu do chorych z marskością wątroby, u których



Rycina 1. Przewidywany terminarz rozwoju, rejestracji i wdrożenia do praktyki klinicznej najbardziej zaawansowanych w badaniach klinicznych przedstawicieli poszczególnych leków służących terapii zakażeń HCV.

Tabela 2. Najbardziej zaawansowane w badaniach klinicznych leki o bezpośrednim i pośrednim działaniu przeciwwirusowym anty-HCV.

Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA)			Leki przeciwwirusowe działające poprzez struktury gospodarza (HTA)	
Hamują niestrukturalne białka wirusa odpowiedzialne za jego replikację			Wpływają na swoiste białka ludzkie niezbędne do replikacji wirusa	
Inhibitory proteazy (NS3)	Inhibitory polimerazy (NS5B)	Inhibitory NSSA	Inhibitory cyklofilin	Immunomodulatory
Simeprevir (TMC435) BI 201335 GS-9256 GS-9451	GS-7977 RG7128 BI 207127 VX-222	Daclatasvir (BMS-790052) ACH-2928 GS-5885	Alisporivir (Debio-025) SCY635	PegIFNα IMO-2125 (agoista TLR)

PegIFNα często nie może być zastosowany ze względu na małopłytkowość i neutropenię. Biorąc pod uwagę doskonałą skuteczność należy się spodziewać, że na początku roku 2013 rozpoczną się badania fazy 3 z zastosowaniem GS-7977 byćmoże w skojarzeniu z innymi DAA, których wyniki z racji krótkich protokołów badawczych mogą doprowadzić do szybkiej rejestracji leku i wprowadzenia do systemów refundacji w niektórych krajach europejskich już w roku 2014, a w Polsce w roku 2015 (Rycina 1).

Trzecią grupą leków anty-HCV zaliczanych do DAA są inhibitory NS5A, spośród których najciekawsze w opinii autora wyniki badań uzyskano stosując BMS-790052 (Daclatasvir). Stosując go w ramach terapii trójkowej, w stosunkowo niedużych, bo 12-osobowych, grupach chorych włączonych do

badania fazy 2a, uzyskano SVR na poziomie 83% dotychczas nieleczonych zakażonych genotypem 1 [8]. Wyniki z 12 tygodnia badania fazy 2b prowadzonego u zakażonych genotypem 1 i 4 blisko 400 chorych zostały przedstawione podczas ostatniego kongresu AASLD [9]. Daclatasvir w ramach terapii trójkowej pozwolił na uzyskanie wczesnej odpowiedzi wirusologicznej (EVR) u 75–78% badanych. Pewien niepokój budzi wykazana w badaniu fazy 2a, lecz dotychczas niepotwierdzona w trwającym nadal badaniu fazy 2b, większa częstość wymiotów u chorych otrzymujących daclatasvir. Biorąc pod uwagę stan zaawansowania badań, rozpoczęcia fazy 3 można się spodziewać już w roku bieżącym, co oznacza, że ich wyniki będą dostępne do podjęcia procedur rejestracyjnych w roku 2014. Konsekwencją tego będzie dostępność leku w niektórych krajach w roku 2015 (Rycina 1).

Leki przeciwwirusowe działające poprzez struktury komórki ludzkiej (HTA)

Poważnym problemem, który w przyszłości może wpływać na skuteczność reterapii z wykorzystaniem nowych leków, jest selekcja szczepów opornych w stosunku do DAA pierwszej generacji. Obecność szczepów opornych z mutacjami w regionie kodującym proteazę NS3 stwierdzono u większości pacjentów, którzy nieuzyskali SVR w trakcie terapii trójkłowej. Z tego powodu ważne staje się stworzenie leków o zupełnie odmiennym mechanizmie działania, który niepodlega zmienności wirusa, a przez to nie prowadzi do selekcji szczepów opornych. Kryterium to spełniają leki działające przeciwwirusowo poprzez struktury komórek ludzkich (HTA – host targeting antivirals) niezbędne do replikacji HCV.

Grupa HTA obejmuje inhibitory cyklofiliny i leki immunomodulacyjne. Najbardziej zaawansowane badania kliniczne dotyczą Alisporiviru (ALV), znanego wcześniej pod nazwą Debio-025, który był badany w polskich ośrodkach począwszy od pierwszej fazy badań klinicznych. Jest on analogiem cyklosporyny, pozbawionym aktywności immunosupresyjnej. ALV znajduje się aktualnie w 3 fazie badań klinicznych, a pozostałe dwa leki z tej rodziny NIM-811 i SCY-635 znajdują się we wczesnych fazach rozwoju i nie przewyższają ALV pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. ALV blokuje cyklofiliny niezbędne do replikacji HCV nie wykazując przy tym bezpośredniego powinowactwa do struktur wirusa ograniczając w ten sposób możliwość selekcji szczepów opornych, co potwierdziły wszystkie dotychczasowe badania [10]. W zakończonym badaniu fazy 2b uzyskano SVR na poziomie 76% u zakażonych genotypem 1 HCV, leczonych w skojarzeniu z PegIFN α 2a i RBV [11]. Wcześniejsze badania fazy 2a potwierdziły skuteczność przeciwwirusową ALV nie tylko u zakażonych genotypem 1, ale także w odniesieniu do genotypów 2, 3 i 4 [12]. Dostępne aktualnie wyniki badania fazy 2b u zakażonych genotypami 2 i 3 wykazały, że około 40% badanych otrzymujących jedynie ALV i RBV (bez PegIFN α) uzyskuje RVR, przy czym niemal u wszystkich (97%) HCV RNA pozostaje niewykrywalne w 12 tygodniu terapii. Ciekawe, że nawet w ramieniu z monoterapią ALV aż 28% chorych osiągnęło RVR, a u 91% z nich w tygodniu 12 HCV RNA jest nadal niewykrywalne. Pozostali chorzy, którzy podczas terapii ALV z lub bez RBV nie osiągnęli RVR otrzymali począwszy od tygodnia 6 terapię trójkłową (ALV, PegIFN α 2a, RBV) uzyskując w tygodniu 12 odpowiedź wirusologiczną na poziomie 92–100%. Wyniki te wskazują na możliwość uzyskania u zakażonych genotypami 2 i 3 wysokiego odsetka skuteczności w wyniku monoterapii ALV, skojarzenia tylko z RBV lub ewentualnej modyfikacji terapii zależnej od odpowiedzi w trakcie leczenia [13]. Wysoka bariera genetyczna, gwarantująca skuteczność nawet wobec szczepów opornych na DAA, umożliwia stosowanie ALV w monoterapii w przypadkach nietolerancji PegIFN α i/lub RBV wymagającej ich odstawienia, co jest niedopuszczalne w przypadku DAA. Inną zaletą ALV jest możliwość stosowania raz dziennie, w przeciwieństwie do 3-krotnego dawkowania BOC i TVR. W związku z tym, że ALV jest aktywny wobec wszystkich genotypów HCV, charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i wysoką barierą genetyczną, jego dawkowanie może pozwolić na elastyczność leczenia umożliwiającą indywidualizację terapii. Jednak nadal pozostaje do ustalenia jego przydatność w populacji tradycyjnie charakteryzujących się gorszą odpowiedzią na leczenie: czarnoskórych, chorych z marskością wątroby i nieodpowiadających

na terapię trójkłową, zawierającą DAA. Dotychczasowe zaawansowanie badań nad ALV wskazuje na możliwość rejestracji przez FDA i EMA przynajmniej dla terapii zakażeń genotypem 1 w roku 2014. Gdyby do tego doszło, można spodziewać się wejścia leku do praktyki klinicznej w niektórych krajach UE i USA na początku roku 2015 z ewentualnym włączeniem do programu terapeutycznego/lekowego w Polsce w drugiej połowie roku 2015 (Rycina 1). Jednak ze względu na ostatnie zahamowanie badań nad ALV terminy te ulegną opóźnieniu.

Pomimo wyników badań wskazujących na możliwość terapii wolnej od PegIFN α przynajmniej w niektórych grupach pacjentów, jest prawdopodobnym, że pozostaną nadal składnikiem terapii skojarzonej z DAA lub/i HTA. Dlatego ciekawą alternatywą dla PegIFN α , jest interferon pegylowany lambda (PegIFN λ). Jak wynika z dostępnych wyników z 12 tygodnia badania fazy 2b (końcowe wyniki zostaną udostępnione podczas EASL 2012) terapia PegIFN λ i RBV zapewnia u zakażonych genotypem 1 i 4 odpowiedź na poziomie 56% który był znacząco wyższy od obserwowanego w ramieniu kontrolnym z PegIFN α 2a i RBV (38%). Wyższą, choć nie tak znacząco, różnicę odnotowano również u zakażonych genotypem 2 i 3 (96% vs. 86%). Jednak największą zaletą PegIFN λ jest znakomity profil bezpieczeństwa pozbawiony niemal całkowicie typowych dla interferonów alfa działań ubocznych zarówno klinicznych jak i laboratoryjnych [14]. Jeżeli badania fazy 3 zostaną rozpoczęte pod koniec roku 2012, możliwa będzie rejestracja PegIFN λ do leczenia zakażonych wszystkimi genotypami HCV dopiero w roku 2015, czego konsekwencją będzie praktyczna dostępność tej terapii dopiero w roku 2016 (Rycina 1). Pozostaje otwarte pytanie, czy postęp, jaki dokona się w tym czasie w stosowaniu DAA i HTA nie ograniczy praktycznego zastosowania tego interferonu.

Słynne porażki

Na koniec warto przypomnieć, że w przypadku wielu nawet zaawansowanych w badaniach klinicznych leków wstrzymano ich dalszy rozwój z powodu działań ubocznych lub niedostatecznej skuteczności, która mogła ograniczyć konkurencyjność na rynku. Należy tu wspomnieć jeden z pierwszych inhibitorów proteazy – walopicytabinę, zdyskwalifikowaną z powodu silnych działań ubocznych, czy też niedawno wyłączony z badań waniprewir, który w opinii producenta nie mógł konkurować z TMC435. W przypadku inhibitorów polimerazy badania nad GS-9190 i PSI-352938 zostały wstrzymane oficjalnie z powodu działań ubocznych, ale nie można wykluczyć, że było to wynikiem posiadania przez tego samego producenta inhibitora polimerazy o korzystniejszym profilu. Wreszcie obiecujący inhibitor kaspazy GS-9450, który hamując apoptozę miał ograniczać proces zapalny, wykazał się, niestety, u niektórych pacjentów silną hepatotoksycznością. Jednak najbardziej spektakularne było zaprzestanie po przeprowadzeniu badań 3 fazy prac nad albinferonem, który pomimo wygodnego sposobu dawkowania (raz na 2 lub nawet 4 tygodnie), niezapewniał wyższej skuteczności i lepszego profilu bezpieczeństwa niż PegIFN α 2a. Mamy także do czynienia z lekami takimi jak taribawirina, która będąc analogiem RBV charakteryzowała się lepszym profilem bezpieczeństwa (mniej nasilona niedokrwistość). Niestety, złe zaplanowanie dwóch badań 3 fazy uniemożliwiło wykazanie skuteczności podobnej do RBV i doprowadziło do zawieszenia prac nad tym lekiem.

Wnioski

Jak wynika z przewidywań zilustrowanych na Rycinie 1, w roku 2015 powinniśmy dysponować arsenałem złożonym z przynajmniej trzech inhibitorów proteazy, jednego inhibitora polimerazy i jednego inhibitora cyklofiliny. Jednak ze względu na fakt, że niektórzy producenci dysponują lekami z innych grup we wcześniejszej fazie badawczej, skojarzenie ich z przedstawionymi najbardziej zaawansowanymi w rozwoju cząsteczkami, może skutkować przyspieszeniem

tych pierwszych. W efekcie w roku 2015 możemy dysponować większą liczbą leków. Z drugiej strony nie możemy zapominać, że badania kliniczne niosą ze sobą wiele niespodzianek, które mogą spowodować zaskakującą rezygnację z kontynuacji nawet najbardziej interesujących projektów badań, nie tylko z powodów medycznych czy naukowych, ale także ekonomicznych. Dlatego z niecierpliwością będą czekał roku 2015, aby zweryfikować przedstawione w niniejszym opracowaniu częściowo futurystyczne rozważania.

Piśmiennictwo:

1. Poordad F, McCone J, Bacon BR i wsp.: Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 2011; 364: 1195–206
2. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G i wsp.: Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 2011; 364: 2405–16
3. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E i wsp.: Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*, 2011; 364: 1207–17
4. Zeuzem S, Andreone P, Pol S i wsp.: Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*, 2011; 364: 2417–28
5. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A i wsp.: Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C, rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV, rok 2011. *Zakażenia*, 2011; 6: 79–83
6. Fried M, Buti M, Dore GJ i wsp.: TMC435 in combination with Peginterferon and ribavirin in treatment-naïve HCV genotype 1 patients; final analysis of the PILLAR phase IIB study. *Hepatology*, 2011; 54(Suppl.): LB-5
7. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH i wsp.: Once daily PSI-7977 plus RBV: Pegylated interferon-alpha not required for complete rapid viral response in treatment-naïve patients with HCV GT2 or GT3. *Hepatology*, 2011; 54(Suppl.): 377A
8. Pol S, Ghalib RH, Rustgi VK i wsp.: High rates of SVR24 for BMS-790052, an NS5A replication complex inhibitor, in combination with PegIFN-alfa-2a and ribavirin: phase 2a trial in treatment-naïve HCV genotype 1 subjects. *ICAAC*, Chicago, 2011; H1–376
9. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W i wsp.: BMS-790052, a NS5A replication complex inhibitor, combined with Peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve HCV-genotype 1 or 4 patients: phase 2B A1444010 study interim week 12 results. *Hepatology*, 2011; 54(Suppl.): 474A
10. Flisiak R, Jaroszewicz J, Flisiak I, Łapiński TW: Update on Alisporivir in treatment of viral hepatitis C. *Expert Opin Investig Drugs*, 2012; 21: 375–82
11. Flisiak R, Pawlotsky J-M, Crabbé R i wsp.: Once daily Alisporivir (DEB025) plus PegIFN alfa2a/ribavirin results in superior sustained virologic response (SVR24) in chronic hepatitis C genotype 1 treatment naïve patients. *J Hepatol*, 2011; 54(Suppl.1): S4
12. Flisiak R, Feinman SV, Jablowski M i wsp.: The cyclophilin inhibitor Debio 025 combined with peg-IFNα2a significantly reduces viral load in treatment naïve hepatitis C patients. *Hepatology*, 2009; 49: 1460–68
13. Pawlotsky JM, Flisiak R, Rasenack J i wsp.: Once daily Alisporivir, interferon (IFN) – free regimens achieve high rates of early HCV clearance in previously untreated patients with HCV genotype (G) 2 or 3. *Hepatology*, 2011; 54(S1): 1433A
14. Zeuzem S, Arora S, Bacon B i wsp.: Pegylated interferon lambda (PegIFN-λ) shows superior viral response with improved safety and tolerability versus PegIFNα-2a in HCV patients (G1/2/3/4): Emerge phase IIb through week 12. *J Hepatol*, 2011; 54(Suppl.1): S538

Lekooporność w trakcie terapii pzw o etiologii wirusowej

Drug resistance in chronic viral hepatitis

Dorota Dybowska, Małgorzata Pawłowska, Anita Olczak, Waldemar Halota

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, Bydgoszcz, Polska

Summary: The main goal of chronic hepatitis B is to prevent progression of liver disease. The most potent drugs and with high genetic barrier should be used as a first line regimen. It is due to achieve rapid, sustained and complete viral response. Therapy should be monitored precisely to quickly find out drug resistant variant and switch or add on new potent drug taking into account cross resistance.

Because of the high genetic heterogeneity of HCV and its rapid replication, monotherapy with DAA agents poses a high risk for selection of resistant variants. We review the factors that determine resistance, the methods of resistance detection and strategies to avoid the selection of resistant variants.

Słowa kluczowe: lekooporność • analogi nukleoz(t)ydowe • przewlekłe zapalenie wątroby typu B • inhibitory proteazy HCV

Key words: drug resistance • nucleos(t)ide analogues • chronic hepatitis B • HCV protease inhibitors

Adres do korespondencji: Dorota Dybowska, Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, Polska, e-mail: d.dybowska@wsoz.pl

Wstęp

Celem terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B (pzw B) jest zahamowanie lub spowolnienie postępu choroby do marskości, jej dekompensacji, pierwotnego raka wątroby oraz zgonu. Aktualnie dostępna terapia jest prawdopodobnie niewystarczająca do eradykacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) ze względu na mechanizmy pozwalające przetrwać mu w zakażonych hepatocytach. Aby uzyskać w/w cele leczenia konieczne jest uzyskanie szybkiej i trwałej supresji replikacji HBV. Niewystarczające obniżenie wirerii może prowadzić do pojawienia się szczepów opornych na stosowaną terapię. Poza interferonem do leczenia pzw B zaakceptowane zostały analogi nukleoz(t)ydowe tj. entekawir, tenofowir, adefowir, telbivudyna i lamiwudyna. Są one specyficznymi inhibitorami polimerazy HBV o właściwościach odwrotnej transkryptazy. Ich przeciwwirusowy efekt jest definiowany jako obniżenie wirerii HBV o przynajmniej 1 log 10 IU/ml w porównaniu z poziomem wyjściowym po trzech miesiącach terapii. Nieosiągnięcie tego celu określa pierwotny brak odpowiedzi na leczenie. Wzrost HBV DNA o 1 log10 IU/ml od najniższego uzyskanego poziomu w trakcie początkowo skutecznego leczenia określa się mianem wtórnego braku odpowiedzi (przełom wirusologiczny).

Genom wirusa B zapalenia wątroby

Podwójnie skręcona nić DNA wirusa mieści w sobie 4 otwarte ramki odczytu (ORF). Najdłuższa zawiera informację kodującą polimerazę HBV, kolejna ORF białka powierzchniowe (preS1, preS2, S), następne dwie najmniejsze ORF białka pre-core i X. Pierwszym krokiem na drodze replikacyjnej jest utworzenie kulistej postaci DNA kowalennie domkniętej (cccDNA). Powstaje ona po wejściu do jądra hepatocytu i stanowi wzór transkrypcyjny. cccDNA charakteryzuje się utrzymaniem zdolności replikacyjnej tak długo, jak żyje zakażony hepatocyt. Ta właśnie cecha uniemożliwia eradykację infekcji HBV [1,2].

Rozwój lekooporności w leczeniu pzw B

Sklonność polimerazy do popełniania błędów w substytucji nukleotydów prowadzi do akumulacji pojedynczych mutacji. Pojawiają się one spontanicznie, pod presją immunologiczną gospodarza oraz stosowanych leków przeciwwirusowych. Przeżycie tych wariantów HBV zależy nie tylko od w/w czynników, lecz również od zdolności replikacyjnej mutantów i przeżycia zakażonych komórek. Występowanie licznych szczepów wirusa umożliwia mu ucieczkę przed odpowiedzią immunologiczną gospodarza (naturalną lub uzyskaną w wyniku szczepień) oraz wytworzenie lekooporności [1,3]. W tym kontekście istotne jest maksymalne stłumienie

replikacji HBV w celu zminimalizowania ryzyka pojawienia się mutantów niewrażliwych na stosowaną terapię.

Innymi czynnikami wpływającymi na skuteczność leczenia jest pojawienie się działań niepożądanych, słaba współpraca z pacjentem (nieprzyjmowanie leków w zalecany sposób), farmakodynamika i farmakokinetyka u danego chorego oraz wcześniejsze leczenie przeciwwirusowe. Znajomość struktury leków bezpośrednio działających na HBV pozwala na przewidzenie krzyżowej oporności między poszczególnymi terapeutykami.

Analogi nukleoz(t)ydowe dzielimy na trzy grupy strukturalne:

- L-Nukleozydowe analogi: lamiwudyna, telbivudyna;
- acykliczne fosfoniany: adefowir, tenofowir;
- D-cyklopentany: entekawir.

Wynika z tego, że szczepy odporne na lamiwudynę będą wykazywać krzyżową oporność na telbivudynę, ale zachowają wrażliwość na adefowir i tenofowir. Brak skuteczności entekawiru wymaga pojawienia się kilku mutacji w tym warunkujących lamiwudynooporność (LAMo) [4].

Oporność na leki przeciwwirusowe jest definiowana jako brak ich skuteczności będący konsekwencją pojawienia się pod presją terapii adaptacyjnych mutantów. Substytucje warunkujące lekooporność zmniejszają zdolności wirusa do replikacji. Dlatego niezwykle istotne dla HBV jest pojawienie się tzw. mutacji kompensacyjnych, które zmniejszają ten niekorzystny efekt pierwotnych zmian w genomie [4,5].

Lamiwudyna

Jest pierwszym analogiem zaaprobowanym do leczenia pzw B. Mutacje warunkujące lamiwudynooporność zlokalizowane są przede wszystkim w motywie YMDD (tyrozyna-metionina-asparaginian-asparaginian) domeny C otwartej bramki odczytu, kodującej polimerazę HBV. W mutantach stwierdza się obecność substytucji w kodonie M204, gdzie dochodzi do zamiany metioniny na walinę, izoleucynę lub rzadziej serynę. M204V i M204S wymaga obecności mutacji L180M w domenie B. Kolejną pierwotną substytucją dającą LAMo jest A181T i A181V. Zmiany kompensacyjne genomu znajdowane są w kodonie L80, V173 i T184 [4,6]. Oporność na lamiwudynę wzrasta wraz z czasem stosowania leku. Po roku dotyczy ona około 24% leczonych, a ponad 70% po czterech latach terapii [7]. Mutacje L80V/I oraz A181T były znajdowane również w czasie terapii adefowirem [8,9]. Krzyżową oporność na telbivudynę warunkują substytucje M204V i M204I oraz A181T. Mutacje M204V i M204I oraz L180M mają wpływ na zmniejszenie skuteczności entekawiru [1].

Telbivudyna

Jest to lek o wysokim potencjale przeciwwirusowym i wydaje się, że niewystarczającej barierze genetycznej. Pojawienie się szczepów HBV telbivudynoopornych dotyczy około 10% leczonych rocznie. Główna substytucja, warunkująca utratę skuteczności, to zamiana metioniny na izoleucynę w kodonie 204 [10].

Entekawir

Jest analogiem deoksyguanozyny. Hamuje trzy aktywności polimerazy HBV: inicjację polimerazy HBV, odwrotną

transkrypcję ujemnej nici DNA z pregenomowego RNA i syntezę dodatknej nici DNA. U pacjentów nieleczonych lamiwudyną oporność na entekawir wynosi około 1% po 3 latach leczenia. Częstość wzrasta do ponad 35% po 4 latach terapii u chorych poprzednio nieskutecznie leczonych LAM [4,10]. Jest to związane z koniecznością występowania substytucji warunkujących LAMo M204V/I oraz L180M. Aby jednak doszło do pojawienia się oporności na entekawir, konieczne są dalsze mutacje typowe dla terapii tym lekiem tj: I169T, T184X, S202I/G/L i M250V. Potrzebne są przynajmniej trzy substytucje: M204V/I + L180M oraz jedna z wcześniej wymienionych, aby doszło do oporności na entekawir. Jego skuteczność zmniejsza się wówczas stokrotnie [1,11].

Adefowir

Jest prolekiem dla 2'-deoksy monofosfonianu adenozy, który działa jako selektywny inhibitor polimerazy HBV. Pojawienie się szczepów opornych w trakcie leczenia adefowirem wzrasta od 3% po dwóch latach leczenia do blisko 30% po piątym roku terapii [12]. Mutacje warunkujące oporność na ten lek to A181T i N236T. Pierwsza z nich daje oporność krzyżową z LAM, druga *in vitro* (ale prawdopodobnie nie *in vivo*) z tenofowirem [3,10].

Tenofowir

Lek ten jest skuteczny wobec szczepów dzikich HBV, lamiwudyno- i entekawiroopornych, a nawet niewrażliwych na adefowir. Jednak obecność podwójnej mutacji A181T/V i N236T powoduje utratę aktywności tenofowiru wobec tych wariantów wirusa B zaplenia wątroby [10,13].

Wielekooporność jest rzadka. Jej pojawieniu się sprzyja sekwencyjne stosowanie leków o niskim potencjale przeciwwirusowym i niskiej barierze powstawania lekooporności [4,10].

Implikacje kliniczne

Pojawienie się szczepów opornych na stosowany analog prowadzi do wzrostu wirerii i w konsekwencji do zaostrzenia i progresji choroby. Ryzyko pojawienia się tych mutantów związany jest z wysoką wyjściową wirrią HBV, powolnym obniżaniem się poziomu HBV DNA w czasie leczenia i z niepowodzeniem poprzedniej terapii analogami. Stąd niezwykle istotna jest decyzja co do wyboru leku pierwszej linii i ściśle monitorowanie odpowiedzi wirusologicznej. Zaleca się kontrolowanie poziomu HBV DNA po trzecim miesiącu terapii, a następnie co 3 do 6 miesięcy, aby wykryć mutanty odporne na stosowaną terapię jeszcze przed wzrostem aktywności AlAT [14].

Niepowodzenie terapii dzieli się na trzy rodzaje:

- pierwotny brak odpowiedzi jest przede wszystkim obserwowany w przypadku stosowania adefowiru. Przy używaniu innych analogów wydaje się, że jest on częściej związany z brakiem współpracy pacjenta, niż pojawieniem się szczepów opornych. U chorych pierwotnie nieodpowiadających na terapię adefowirem należy niezwłocznie zmienić leczenie na entekawir lub tenofowir. W pozostałych przypadkach, po wykluczeniu nieprawidłowego stosowania analogu przez pacjenta, decyzja co do kolejnej opcji terapeutycznej powinna być podjęta po sprawdzeniu mutacji warunkujących lekooporność;

- częściowa odpowiedź wirusologiczna jest definiowana jako wykrywalność HBV DNA w trakcie kontynuowanej terapii lub niemożność uzyskania niewykrywalności wirerii HBV. Dla adefowiru punktem, w którym ocenia się tę odpowiedź jest 48 tydzień terapii, a dla pozostałych leków 24. Stan ten jest związany ze zwiększonym ryzykiem pojawienia się lekoopornych mutantów (o ile w trakcie monitoringu już ich nie wykazano). Przy braku negatywizacji wirerii zaleca się zmianę terapii na inny lek o wysokim potencjale przeciwwirusowym i nie wykazujący krzyżowej oporności (entekawir, tenofowir) lub dodanie takiego analogu do już stosowanej terapii;
- przełom wirusologiczny zazwyczaj jest rezultatem pojawienia się szczepów opornych na stosowaną terapię. Wprowadzenie u pacjentów do tej pory nieleczonych analogami entekawiru lub tenofowiru skutkuje pojawieniem się lekooporności odpowiednio u <1,5% i 0% chorych. Wydaje się więc, że w tych przypadkach przyczyną wtórnego braku odpowiedzi jest raczej brak współpracy niż pojawienie się mutantów. W terapii ratunkowej obowiązują zasady omówione w punkcie dotyczącym częściowej odpowiedzi wirusologicznej [1,14].

Według ekspertów do terapii powinno się kwalifikować chorych z aktywną i/lub zaawansowaną chorobą. U pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu jedyną opcją terapeutyczną są analogi nukleoz(t)ydowe. Wśród nich jako leki pierwszego rzutu powinno się stosować te o wysokiej barierze genetycznej i wysokim potencjale przeciwwirusowym. Należą do nich entekawir i tenofowir. Ma to zagwarantować szybką, kompletną i długotrwałą supresję wirerii, a w konsekwencji osiągnięcie zahamowania lub spowolnienia progresji choroby. Terapię wymaga systematycznego monitorowania wirerii HBV i pojawiania się mutantów odpowiedzialnych za lekooporność co pozwoli na szybką zmianę lub dodanie leku z uwzględnieniem krzyżowej oporności.

Lekooporność w leczeniu pzw C

Zagadnienie lekooporności w terapii przewlekłych zapaleń wątroby typu C nabrało znaczenia w momencie wprowadzenia do leczenia inhibitorów proteazy HCV. W prowadzonych wcześniej badaniach klinicznych wykazano, że leki działające bezpośrednio na wirusy (DAAs – directly acting antivirals) dodane do terapii standardowej pegylowanym interferonem i rybawiryną skracają okres terapii i zwiększają skuteczność leczenia mierzoną uzyskaniem szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (RVR – rapid viral response) oraz trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR – sustained viral response). Skuteczność leków działających bezpośrednio na wirusy jest ograniczona w obecności mutantów, które stwarzają ryzyko substytucji aminokwasów w obrębie białek wirusowych i tym samym zmniejszenia wrażliwości na lek. W badaniach eksperymentalnych inhibitory proteazy (telaprewir lub boceprewir) zastosowane w monoterapii powodowały szybką redukcję HCV RNA, natomiast u pacjentów z wykrywalną wirerią HCV mutanty lekooporne dominowały nad szczepem dzikim od ósmego dnia terapii [15]. Dotychczas w genomie HCV zidentyfikowano 6 głównych mutacji warunkujących lekooporność na inhibitory proteazy NS3 HCV, w pozycjach 36, 54, 155, 156, 168 i 170 [16].

Ryzyko selekcji wariantów lekoopornych związane jest z:

- wysoką replikacją HCV i błędami polimerazy HCV;
- presją selekcyjną leku oraz jego barierą genetyczną;

- tzw. „przestrzenią replikacyjną” (liver turnover);
- podatnością wariantów (viral fitness);
- czynnikami gospodarza takimi jak: adherencja, wydolność układu immunologicznego, cechy genetyczne (np. polimorfizmy pojedynczych nukleotydów – SNP), choroby metaboliczne [17].

Wysoka zdolność replikacyjna HCV szacowana na 10^{12} wirionów potomnych dziennie oraz niska dokładność polimerazy RNA determinują dużą częstość mutacji nukleotydów genomu HCV. W konsekwencji populacja HCV charakteryzuje się dużą zmiennością i występowaniem wielu pseudotypów (quasispecies). Warianty lekooporne mogą występować naturalnie w niejednorodnej populacji HCV u osób wcześniej nieleczonych. Jednak w przypadku braku presji selektywnej leku ich zdolność reprodukcji jest niewielka i zwykle dominuje szczep dziki. Natomiast podczas leczenia inhibitorami proteazy HCV dochodzi do selekcji wariantów lekoopornych i zjawiska przełomu [18].

Bariera genetyczna lekooporności określa liczbę mutacji (zmian nukleotydów) wymaganych do ujawnienia oporności na lek. Uwarunkowana jest układem aminokwasów w określonych regionach genomu HCV, odpowiadających za wrażliwość na lek i różni się w zależności od genotypów i podtypów HCV. W badaniach eksperymentalnych dotyczących telaprewiru dowiedziono, że do wywołania lekooporności u zakażonych genotypem 1a HCV wystarczy zmiana jednego nukleotydu w pozycji 155 genomu HCV, podczas gdy u zakażonych genotypem 1b HCV wymagane są zmiany dwóch nukleotydów. Wyjaśnia to wyższą skuteczność inhibitorów proteazy u zakażonych genotypem 1b HCV w porównaniu do genotypu 1a, a też różną częstość przełomów [19].

Przestrzeń replikacyjna oznacza miejsce dla nowych wariantów. Jej wielkość zależy od szybkości replikacji wariantów oraz liczby i proliferacji zakażonych hepatocytów. Synteza wariantów HCV jest możliwa w zdrowych hepatocytach lub w hepatocytach zakażonych typem dzikim, po obniżeniu jego replikacji przez leki. W zdrowej wątrobie „obrót” hepatocytów trwa około 100 dni, natomiast w wątrobie objętej procesem zapalnym skraca się do około 10 dni. Przewaga wariantów lekoopornych nad typem dzikim HCV zależy od zwolnienia przestrzeni replikacyjnej przez wirusy typu dzikiego.

Podatność wariantów (viral fitness) określa efektywność replikacji wariantów lekoopornych w stosunku do replikacji szczepu dzikiego HCV. Wariant wysoce odporny o niskiej podatności ma mniejsze znaczenie kliniczne niż wariant o niższej oporności o wysokiej zdolności replikacyjnej.

W diagnostyce szczepów lekoopornych wykorzystuje się metody analizy genotypowej i fenotypowej. Analiza genotypowa obejmuje badanie sekwencji genetycznych wirusa umożliwiając identyfikację pojedynczych lub kombinacji substytucji nukleotydów decydujących o oporności na określone leki. Metody sekwencjonowania oparte na standardowej reakcji PCR dla populacji HCV nie określają mutacji u poszczególnych wariantów ani nie wykrywają wariantów lekoopornych, jeśli stanowią one mniej niż 15–25% populacji HCV. Ma to szczególne znaczenie przy identyfikacji wariantów lekooporności u osób wcześniej nieleczonych, ponieważ odsetki wariantów obecnych przed leczeniem najczęściej nie przekraczają tej granicy i mogą być wykrywane tylko wysoce czułymi metodami. Należą do nich: sekwencjonowanie klonalne (clonal

sequencing), które wykrywa odsetki wariantów o częstości poniżej 5% populacji HCV, sekwencjonowanie głębokie (ultra deep sequencing) oraz TaqMAAMA (TaqMan mismatch amplification mutation assay) – które wykrywają bardzo niskie ilości wariantów. Ograniczeniem tej metody jest duża liczba quasispecies HCV i możliwość polimorfizmów w pobliżu miejsca mutacji.

Analiza fenotypowa obejmuje ocenę stężenia leku (IC₅₀) wymanaganego do zahamowania *in vitro* replikacji HCV w 50%. Określa ona zmiany wrażliwości wariantów w stosunku do szczepu dzikiego [20].

Metodą zapobiegania lekooporności jest stosowanie terapii złożonej z leków o różnych mechanizmach działania aktywnych wobec wariantów lekoopornych jak i populacji typu dzikiego HCV. Te warunki spełnia terapia pegylovanym interferonem, rybawiryną i inhibitorem proteazy. Porównanie kinetyki wirerii szczepu dzikiego i wariantów lekoopornych na modelu doświadczalnym jednoznacznie potwierdziło zasadność terapii trójkowej. Zastosowanie tej

terapii umożliwia uzyskanie największego sukcesu terapeutycznego. Dominująca populacja szczepu dzikiego HCV jest skutecznie hamowana pod wpływem pegylovanego interferonu, rybawiryny i inhibitora proteazy doprowadzając do eliminacji wirerii. Pozostające w mniejszości warianty lekooporne są wrażliwe na pegylowany interferon i rybawirynę, co determinuje wyleczenie u większości zakażonych HCV.

U pacjentów, u których podczas terapii trójkowej wystąpił przełom, inhibitor proteazy powinien zostać odstawiony co zapobiega dalszej ewolucji szczepów lekoopornych. Przerwanie leczenia antywirusowego usuwa presję selektywną leku, pozwalając populacji szczepu dzikiego HCV zastąpić w „przestrzeni replikacyjnej” mniej podatne warianty lekooporne. W badaniach oceniających obecność wariantów lekoopornych w różnym okresie po odstawieniu inhibitora proteazy wykazano, że 2 lata po przerwaniu leczenia były one niewykrywalne [21,22].

Terapia trójkowa jest obecnie standardem postępowania w leczeniu przewlekłych zapaleń wątroby typu C u dorosłych zakażonych genotypem 1 HCV.

Piśmiennictwo:

1. Zoulim F, Locarnini S: Management of treatment failure in chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2012; 56: S112–22
2. Juszczak J: Hepatitis B-strategie terapeutyczne. Poznań, Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2008
3. Krygier R, Dybowska D, Olczak A: Resistance to antiviral in chronic hepatitis B therapy-clinical implication. *Exp Clin Hepatol*, 2006; 2(4): 7–10
4. Shaw T, Bartholomeusz A, Locarnini S: HBV drug resistance: Mechanisms, detection and interpretation. *J Hepatol*, 2006; 44: 593–603
5. Domingo E: Quasispecies and the development of new antiviral strategies. *Pro Drug Res*, 2003; 60: 133–58
6. Yeh CT, Chien RN, Chu CM, Liaw YF: Clearance of the original hepatitis B virus YMDD-motif mutants with emergence of distinct lamivudine-resistant mutants during prolonged lamivudine therapy. *Hepatol*, 2000; 31: 1318–26
7. Lai CL, Dienstag J, Schiff E i wsp.: Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Inf Dis*, 2003; 36: 687–96
8. Lee YS, Chung YH, Ryu SH i wsp.: Hepatitis B virus with rtt80V/I mutation associates with poor response to adefovir dipivoxil therapy. (Abstract) *Hepatol*, 2005; 42: 575A
9. Fung SK, Andreone P, Han SH i wsp.: Adefovir-resistant hepatitis B can be associated with viral rebound and hepatic decompensation. *J Hepatol*, 2005; 43: 937–43
10. Zoulim F, Perrillo R: Hepatitis B: Reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol*, 2008; 48: S2–19
11. Liang JT: Summary of mutations associated with resistance to HBV drugs. W: Clinical strategies for preventing and managing resistance to anti-HBV agents. *Clinical Care Options Hepatitis*, 2005: 97–105
12. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Chang TT i wsp.: Long-term adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: results after 5-years of therapy. Program and abstracts of the 56th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 2005: Abstract LB14; San Francisco, California
13. Patterson SJ, George J, Strasser SI i wsp.: Tenofovir disoproxil fumarate rescue therapy following failure of both lamivudine and adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B. *Gut*, 2011; 60: 247–54
14. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Chronic Hepatitis B 2012 Revised Version. *J Hepatol*, 2012; 57(1): 1–19
15. Halfon P, Locarnini S: Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. *J Hepatol*, 2011; 55: 192–206
16. Lange CM, Sarrazin C, Zeuzem S: Review article: specifically targeted anti-viral therapy for hepatitis C – a new era in therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010; 32(1): 14–28
17. Chevaliez S, Asselah T: Mechanisms of non-response to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2011; 35: S31–41
18. Kieffer TL, Kwong AD, Picchio GR: Viral resistance to specifically targeted antiviral therapies for hepatitis C (STAT-C). *J Antimicrob Chemother*, 2010; 65: 202–12
19. Pawlotsky JM: Treatment Failure and Resistance with Direct-Acting Antiviral Drugs Against Hepatitis C Virus. *Hepatology*, 2011; 53(1): 1742–51
20. Sarrazin C, Zeuzem S: Resistance to Direct Antiviral Agents in Patients with Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology*, 2010; 138: 447–62
21. Zeuzem S, Sulkowski MS, Zoulim F i wsp.: Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with telaprevir in combination with peginterferon alpha2a and ribavirin: interim analysis of the EXTEND study. *Hepatology*, 2010; 52(Suppl.1): 434A
22. Vierling JM, Ralston R, Lawitz EJ i wsp.: Long-term outcomes following combination treatment with boceprevir plus pegIntron/ribavirin in patients with chronic hepatitis C, genotype 1 HCV. *J Hepatol*, 2010; 52(Suppl.1): S470

Taktyka postępowania diagnostycznego w zmianach ogniskowych wątroby

Diagnostic approach in focal liver lesions

Maciej Kosieradzki¹, Dariusz Wasiak², Ryszard Pacho³,
Marek Gołębiowski⁴, Piotr Małkowski²

¹ Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Warszawa, Polska

² Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Transplantacyjnego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Warszawa, Polska

³ II Zakład Radiologii Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny, Warszawa, Polska

⁴ I Zakład Radiologii Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szpital Dzieciątka Jezus, Warszawa, Polska

Summary: Focal liver lesions are found on ultrasound or computed tomography performed for a reason unrelated to liver disease in up to 20% of examinations. As these studies are readily available today, more lesions are encountered, raising diagnostic and prognostic concern, and consuming substantial amount of healthcare resources. In these review, we tried to address the problem of incidental liver foci and propose a diagnostic algorithms which could be applied universally. Diagnosis should always be based on thorough anamnesis and patients ought to be separated in two major groups according to risk factors of primary liver cancer. In those with liver disease, HCC should be always suspected and when excluded, careful 6-monthly screening should be implemented. In patients with low HCC risk a history of neoplastic disease or symptoms of malignancy call for quick diagnosis and treatment. Patients with healthy liver and no signs of malignancy, vast majority of lesions are benign (simple cysts, hemangiomas and FNH) and require neither treatment, nor long term follow up.

As lesion size correlates to the risk of malignancy and need for therapy as well as accuracy of visual studies, we also discuss diagnostic procedures applicable according to the diameter of the finding.

Słowa kluczowe: ogniskowa zmiana wątroby • algorytmy diagnostyczne • diagnostyka obrazowa • rak wątrobowokomórkowy • przerzuty do wątroby • naczyniak wątroby • torbiel wątroby • ogniskowy rozrost guzkowy

Key words: focal liver lesion • diagnostics algorithm • radiological diagnostics • hepatocellular carcinoma • liver metastases • hepatic hemangioma • hepatic cyst • focal nodular hyperplasia

Adres do korespondencji: Maciej Kosieradzki, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, ul. Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa, Polska, e-mail: mkosieradzki@wp.pl

Popularyzacja i dostępność badań ultrasonograficznych (USG) oraz tomografii komputerowej (TK) skutkuje zwiększeniem liczby wykrywanych przypadkowo zmian niezwiązanych z dolegliwościami, z powodu których diagnostykę zlecono (tzw. *incidentaloma*). Mimo że większość tego rodzaju zmian nie ma klinicznego znaczenia, zarówno pacjent jak i lekarz zazwyczaj dążą do wyjaśnienia ich etiologii. Znaczną część tych zmian dotyczy wątroby: w badaniach pośmiertnych łagodne zmiany w wątrobie stwierdza się ogółem u 52% chorych, a przerzuty u 36% osób z nowotworem [1]. Różnicowanie pomiędzy występującymi najczęściej łagodnymi

zmianami ogniskowymi wątroby z jednej strony a pierwotnymi i wtórnymi nowotworami tego narządu, będącego jedną z częstszych lokalizacji chorób rozrostowych z drugiej, stanowi jedno z ważniejszych zagadnień klinicznych. Inną kwestią jest też ustalenie wskazań, które ze zmian łagodnych należy leczyć chirurgicznie lub interwencyjnie, biorąc pod uwagę istotne ryzyko powikłań terapii oraz obciążenia finansowe dla systemu opieki zdrowotnej.

Plan diagnostyki i dalszego postępowania należy zawsze oprzeć na informacjach uzyskanych od chorego w trakcie

zbierania wywiadu lekarskiego. Najistotniejsze zagadnienia, na jakie należy zwrócić uwagę to: czy zmiana w wątrobie została wykryta przypadkowo, czy też jej rozpoznanie poprzedzone było wystąpieniem objawów klinicznych lub jawnej choroby, płeć chorego, jego wiek, stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, ekspozycja na czynniki toksyczne, wywiad dotyczący czynników ryzyka chorób wątroby lub marskości, występowanie nowotworów o innej lokalizacji w przeszłości. Warto dowiedzieć się czy pacjent nie podróżował do obszarów zwiększonego ryzyka zakażenia amebą lub bąblowcem. McCormack [2] podaje trafny przepis na dobrze ukierunkowane badanie, które powinno odpowiedzieć na kilka pytań:

1. Czy stwierdzona zmiana to rzeczywiście *incidentaloma*? Jeżeli chory w przeszłości przeszedł operację onkologiczną, przebył w ostatnim okresie zapalenie uchyłków jelita i gorączkuje lub jest nosicielem wirusa C zapalenia wątroby, a obecnie pojawiają się „nowe” zmiany w wątrobie (zwłaszcza mnogie), najprawdopodobniej znalezisko nie jest przypadkowe.
2. Czy rzeczywiście mamy do czynienia z ogniskową zmianą wątroby? W przypadku podejrzenia zmiany lub niepewnego rozpoznania warto sięgać po inne metody obrazowania, które pozwolą nie tylko potwierdzić obecność zmiany, ale również określić jej lokalizację. Nierzadko jako zmianę ogniskową wątroby interpretuje się torbiel głowy trzustki, guzek regeneracyjny lub obszar stłuszczenia.
3. Czy zmiana jest lita czy torbielowata?
4. Pojedyncza czy wielogniskowa?
5. Czy choroba ograniczona jest do wątroby, czy występuje również pozawątrobowo? Przy podejrzeniu zmiany wtórnej należy przeprowadzić diagnostykę endoskopową przewodu pokarmowego a następnie tomografię pozytronną (PET). Warto pamiętać również, że niektóre łagodne zmiany ogniskowe wątroby (naczyniak, FNH) zwiększają szansę wystąpienia malformacji naczyniowych w innych lokalizacjach.

6. Czy konieczne jest wykonanie biopsji diagnostycznej? Biopsja przezskórna niesie ze sobą ryzyko krwawienia, rozśiewu nowotworu lub uogólnienia zakażenia, stąd uważa się że jest przeciwwskazana w guzach o bogatym unaczynieniu, naczyniakach, śródbłonniaku i podejrzeniu torbieli bąblowcowej. Cienkoigłowa ani śródoperacyjna ocena mrożonego preparatu nie różnicuje między gruczolakiem, dobrze zróżnicowanym lub włóknisto-błazkowym HCC i FNH. Wykonanie biopsji ma sens jedynie w sytuacji, w której jej wynik mógłby zmienić sposób leczenia chorego.

Kolejny aspekt, który należy uwzględnić diagnozując zmiany w wątrobie, to częstość występowania różnych patologii w populacji. Najczęściej występującymi zmianami są naczyniaki (z częstością sięgającą 7%) i torbiele wątroby (stwierdzane nawet w 18% tomografii komputerowych brzucha wykonywanych z innego powodu [3]), ogniskowy rozrost guzków (FNH, z częstością 0,2–3% [4]), przerzuty nowotworów złośliwych, rak wątrobowokomórkowy (HCC, z zachorowalnością poniżej 5/100 tys. mieszkańców w Europie Zachodniej [5]) i gruczolak wątroby. W subpopulacji osób z czynnikami ryzyka wystąpienia HCC (Tabela 1) zachorowalność wzrasta nawet 20-krotnie, stąd w ocenie zmiany ogniskowej wątroby niezwykle ważne jest wyróżnienie tej podgrupy. Zestawienie tych informacji z wynikami ukierunkowanych badań diagnostycznych (stężenia markerów nowotworowych w surowicy, ultrasonografia, usg-Doppler, usg

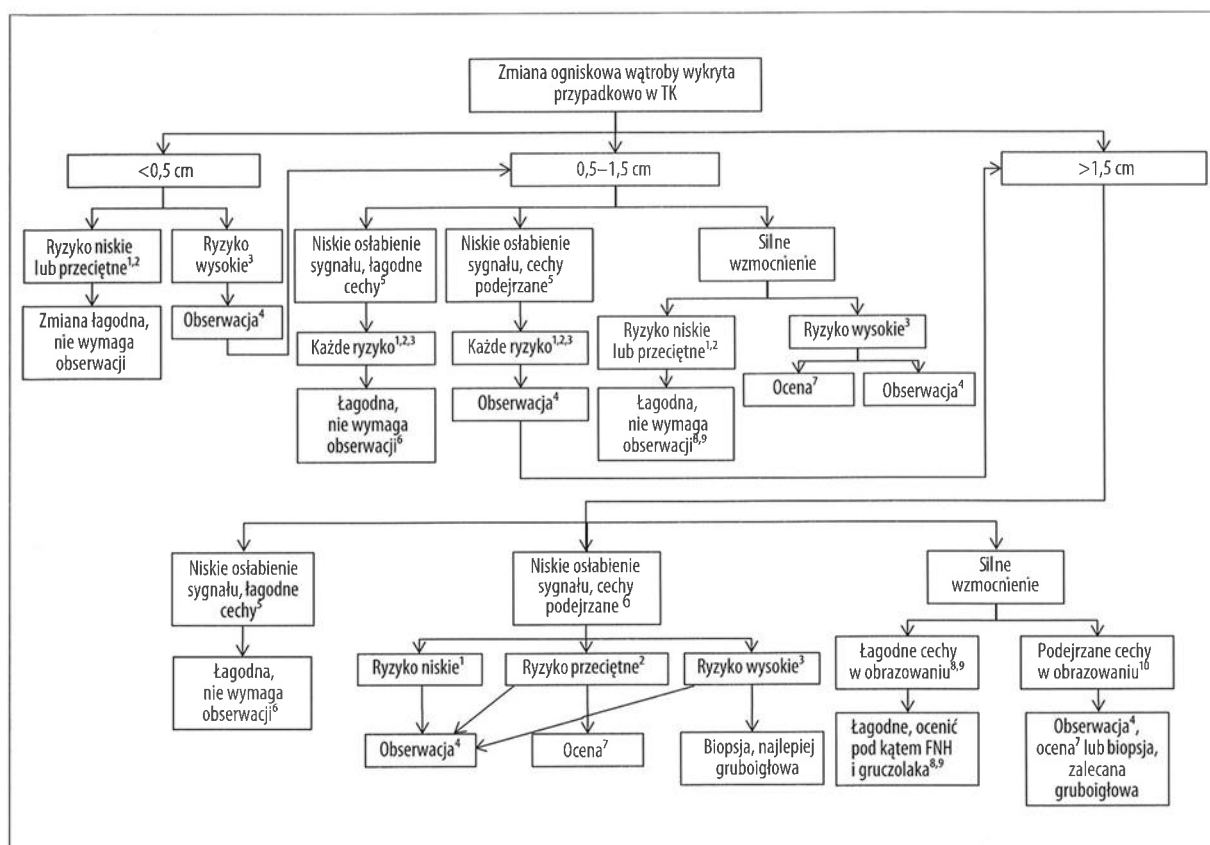
Tabela 1. Czynniki ryzyka rozwoju raka wątrobowo komórkowego (HCC).

-
- WZW B
 - Marskość wątroby
 - Alkoholowa choroba wątroby
 - WZW C
 - Koinfekcja wirusowa (HBV-HCV, HBV-HDV, HCV-HIV)
 - Hemochromatoza
 - NASH, NAFLD, otyłość i cukrzyca t. 2
 - Niedobór alfa-1 antytrypsyny
 - Zaawansowana pierwotna marskość żółciowa (PBC)
 - Inne przyczyny marskości
 - Narażenie na aflatoksynę
-

ze wzmocnieniem kontrastowym, tomografia komputerowa, angiografia, rezonans magnetyczny, TK po podaniu lipiodolu) pozwala na postawienie właściwego rozpoznania i ustalenie wskazań do leczenia operacyjnego nawet u 97% chorych bez wykonywania biopsji cienkoigłowej zmiany [6].

Wobec wątpliwości dotyczących diagnostycznej dokładności różnych badań obrazowych, jak też biorąc pod uwagę ich koszty, trudno zdecydować jednoznacznie o wyborze metody pierwszego rzutu w diagnostyce ogniskowej zmiany wykrytej w wątrobie. Jak dotąd jedyne takie interdyscyplinarne zalecenia (aczkolwiek nie podparte stopniowaniem ich siły) opracowano w ubiegłym roku na zlecenie włoskiego Narodowego Instytutu Zdrowia [7]. Podjęto próbę ustalenia wskazań diagnostycznych dla charakterystyki zmian ogniskowych wątroby rozpoznawanych w trzech grupach chorych: 1) osoby bez stwierdzonej choroby wątroby, 2) pacjenci z przewlekłym schorzeniem wątroby oraz 3) chorzy onkologiczni. W grupie chorych nowotworowych autorzy zalecają kontrastowe badanie ultrasonograficzne (CEUS) a PET, TK i MRI rezerwują dla sytuacji trudniejszych diagnostycznie (otyłość, choroby serca, dzieci). CEUS jest również znakomitą techniką do charakterystyki przypadkowo wykrytych zmian w zdrowej wątrobie (dokładność 96%, [8]), porównywalną z 16-rzędową tomografią komputerową. W Polsce metoda ta bywa rzadko stosowana a jej minusem jest wysoka cena specjalnie w tym celu stosowanego kontrastu, dostępność oprogramowania i oprzyrządowania sprzętowego oraz brak obycia z nią i doświadczenia radiologów. Jeśli nie udaje się scharakteryzować zmiany za pomocą CEUS, kolejną opcją, zdaniem autorów opracowania, winno być MRI z kontrastem hepatotropowym. U osób obciążonych przewlekłą chorobą wątroby badanie ultrasonograficzne włoscy autorzy uważają za optymalne, natomiast TK i MRI ze wzmocnieniem kontrastowym są preferowane u chorych z podwyższonym ryzykiem onkologicznym (np. współistnienie zakażenia HCV-HIV, podwyższone stężenie α -fetoproteiny) oraz osób otyłych.

Niezmierzalnym ważnym elementem oceny jest wielkość zmian: ogniska mniejsze niż 1 cm są zazwyczaj przypadkowo wykrytymi łagodnymi znaleziskami (torbiel, naczyniak, hamartoma), jednak ze względu na wielkość trudno je precyzyjnie scharakteryzować, a jedyną opcją pozostaje wnikliwa obserwacja kliniczna. Nawet w grupie chorych z chorobą nowotworową w wywiadzie pojedyncze małe zmiany w wątrobie w znakomitej większości (>80%) okazują się być łagodnymi [9]. Dzieląc zmiany ogniskowe wątroby ze względu na ich wielkość American College of Radiology opracował swój schemat postępowania diagnostycznego (Rycina 1) [1].



Rycina 1. Diagnostyka incidentaloma wątroby według Incidental Findings Committee, Americal College of Radiology [1].

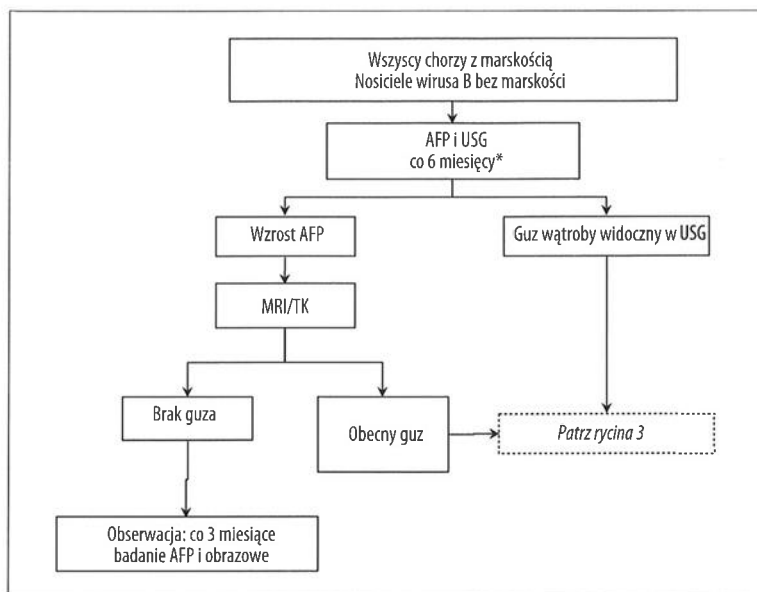
¹ Osoby o niskim ryzyku: <40 roku życia, bez wywiadu nowotworowego, zaburzeń czynności wątroby, bez czynników ryzyka pierwotnego raka wątroby, bez objawów ze strony wątroby. ² Osoby o pośrednim ryzyku: > 40 roku życia, bez wywiadu nowotworowego, zaburzeń czynności wątroby, bez czynników ryzyka pierwotnego raka wątroby, objawów ze strony wątroby oraz z prawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych. ³ Grupa wysokiego ryzyka: wywiad nowotworu z dużym ryzykiem przerzutowania do wątroby, marskość lub inne czynniki ryzyka: zapalenie wątroby, przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, zwichające zapalenie dróg żółciowych, pierwotna marskość żółciowa, hemochromatoza, hemosyderyza, doustna terapia antykoncepcyjna, steroidy anaboliczne. ⁴ Kontrolne TK lub MRI po 6 miesiącach. W niektórych sytuacjach (np. chory z marskością na liście oczekujących na przeszczepienie wątroby) uzasadnione mogą być częstsze kontrole. ⁵ Łagodne cechy w badaniach obrazowych: typowy naczynek (patrz pkt 8), ostre ograniczenie, homogenne niskie osłabienie sygnału (do około 20 HU), brak wzmocnienia kontrastowego. Brzegi mogą być nierówne, o ile granica pozostaje ostra. ⁶ Łagodne zmiany o niewielkim osłabieniu sygnału: torbiel, naczynek, odpryskowiak, kompleksy Von Meyenberga (hamartoma z dróg żółciowych). ⁷ Zmiany podejrzane: słabo określone granice, wzmocnienie (>20 HU), heterogenne, ulegają powiększeniu. Do oceny preferowane wielofazowe MRI. ⁸ Cechy naczyńniaka: obwodowe nieciągłe guzkowe wzmocnienie z progresywnym powiększaniem się ognisk wzmocnienia w kolejnych fazach. Guzek izodensyjny z naczyniami a nie parenchymą wątroby. ⁹ Małe intensywnie wzmacniające się zmiany u młodych pacjentów przeciętnego ryzyka: naczynek, ogniskowy rozrost guzkowy (FNH), artefakty przepływu (THAD – transient hepatic attenuation difference) oraz osoby starsze o przeciętnym ryzyku: naczynek, THAD. Inne możliwe rozpoznania: gruczolak, malformacje tętniczo żyłne (AVM), regeneracyjna hyperplazja guzkowa. Różnicowanie FNH i gruczolaka istotne zwłaszcza w zmianach >4 cm i podtorebkowych. ¹⁰ Rak wątrobowokomórkowy lub przerzuty ulegające wzmocnieniu kontrastowemu: z komórek wysp, neuroendokrynne, rakowiak, rak nerki, czerniak, kosmówczak, mięsaki, rak piersi, niektóre nowotwory trzustki.

Z punktu widzenia taktyki dalszego, diametralnie różnego postępowania najbardziej rozsądny wydaje się jednak podział chorych ze zmianami ogniskowymi wykrytymi w zdrowej, nie zmienionej wątrobie (w której można wyróżnić podgrupę chorych z obciążonym wywiadem nowotworowym) oraz wątrobie marskiej [10]. Różnice dotyczą zarówno charakteru zmian, metodyki diagnostyki obrazowej jak również spektrum możliwych do zastosowania metod leczenia. Zmiany wykrywane w zdrowych wątrobach to przede wszystkim guzy łagodne oraz przerzuty, podczas gdy wątroba marska najczęściej narażona jest na obecność HCC oraz *cholangiocarcinoma*. Rozpoznanie oraz zróżnicowanie z guzkami regeneracyjnymi lub dysplastycznymi w marskiej wątrobie stanowi wyzwanie dla radiologa. Podobnie, kwalifikacja do leczenia chirurgicznego chorego ze znacznie ograniczoną funkcją

wątroby, w porównaniu z sytuacją, w której można usunąć do 70% zdrowego jej mięszu, wymaga znacznego doświadczenia. Ponadto śmiertelność oraz ryzyko wystąpienia powikłań u chorych z marskością są istotnie wyższe.

Zmiana ogniskowa w marskiej wątrobie

Co prawda w marskiej wątrobie wśród zmian ogniskowych dominują zmiany łagodne (guzy regeneracyjne i dysplastyczne) oraz zdarzają się przerzuty z innych lokalizacji, jednak głównym problemem klinicznym pozostaje rak wątrobowo komórkowy (HCC). Dodatkowo trudności diagnostyczne sprawiają, że rozpoznanie stawia się późno, w chwili znacznego zaawansowania choroby, kiedy radykalne leczenie jest bardzo utrudnione lub zgoła niemożliwe. Dlatego



Rycina 2. Schemat badań przesiewowych u chorych z czynnikami ryzyka rozwoju HCC według National Comprehensive Cancer Network [29]. * U chorych oczekujących na przeszczepienie wątroby uzasadnione może być przeprowadzanie kontroli częściej. Co 3 miesiące należy również przeprowadzać kontrolę zmian <1 cm średnicy, których nie można scharakteryzować dostępnymi metodami.

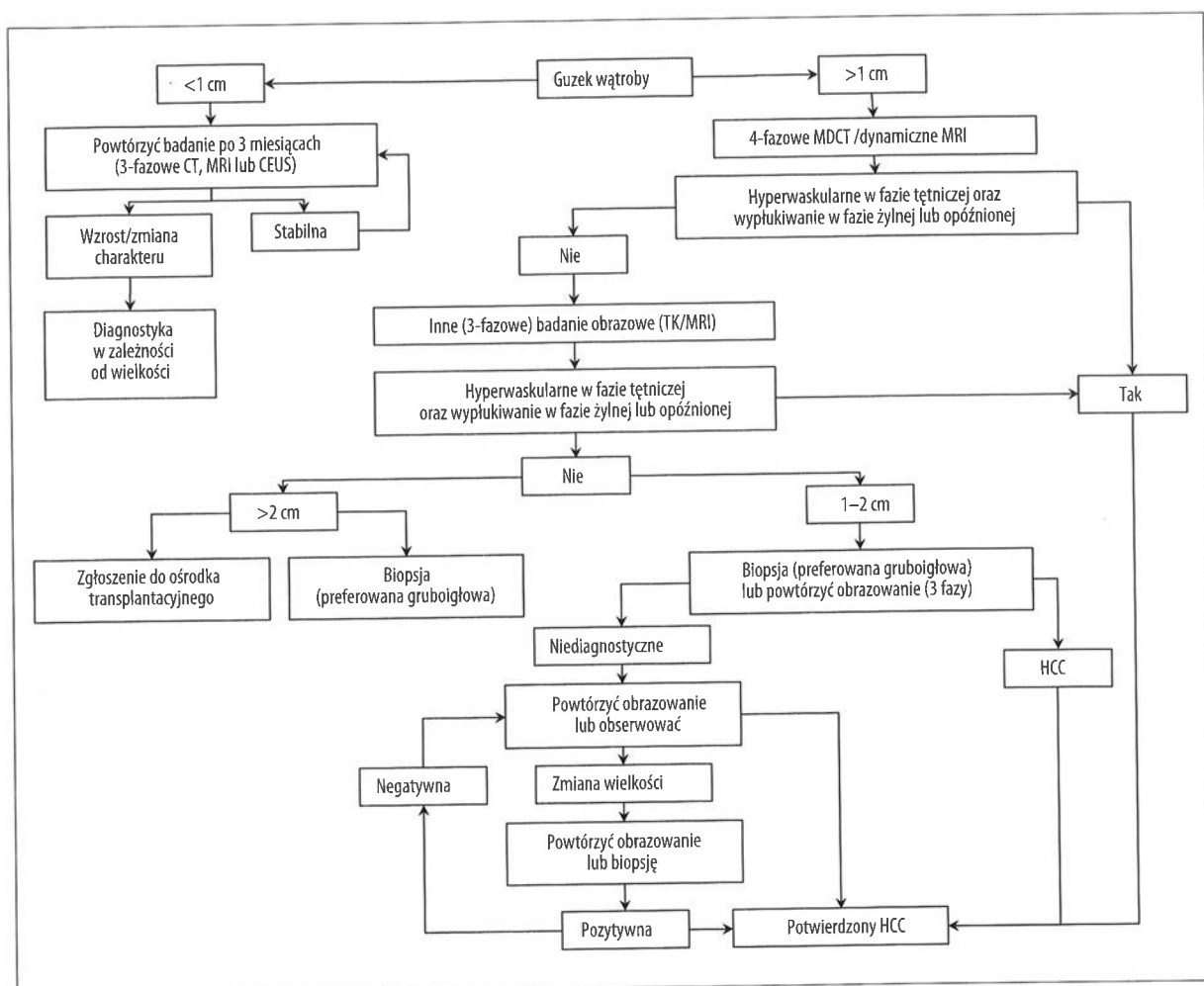
też u chorych z grup ryzyka (Tabela 1) zaleca się regularne wykonywanie badań przesiewowych według schematu przedstawionego na Rycinie 2. Stwierdzenie w badaniu ultrasonograficznym zmiany ogniskowej jest wskazaniem do pilnego przeprowadzenia dalszej diagnostyki obrazowej z użyciem środka kontrastowego (CEUS, TK, MRI – Rycina 3). Ze względu na dostępność i jakość urządzeń oraz doświadczenie diagnostów w Polsce będzie to zapewne badanie tomografii komputerowej. Uwidocznienie w marskiej wątrobie guza wzmacniającego się po podaniu kontrastu, który następnie szybko wypłukuje się w kolejnych fazach potwierdza obecność raka wątrobowokomórkowego. Część autorów uważa, że zwłaszcza „washout” jest objawem patognomicznym [11]. W sytuacjach wątpliwych pomocne bywa oznaczenie stężenia α -fetoproteiny (AFP) w surowicy, jednak wyraźne podwyższenie jej stężenia występuje jedynie w około 30% przypadków HCC i często to dynamika tego parametru a nie jego wartość bezwzględna pomaga w podjęciu decyzji klinicznych. Ze względu na ogromny wpływ wielkości wykrytego guza na możliwości i wyniki leczenia, w przypadku każdej nowo stwierdzonej zmiany w marskiej wątrobie należy założyć, że jest ona ogniskiem raka wątrobowokomórkowego aż do definitywnego wykluczenia takiego rozpoznania. Biopsja zmiany uzasadniona jest wyłącznie w sytuacjach wątpliwych. W naszym kraju wykonanie jej może jednak okazać się konieczne z przyczyn proceduralnych, kiedy mimo ewidentnych wyników badań obrazowych i laboratoryjnych chorego z zaawansowaną postacią HCC nie można zakwalifikować do terapii molekularnej bez uzyskania potwierdzenia cyto- lub histologicznego. Przy guzach o wielkości nie przekraczającej kryteriów mediolańskich (jedna zmiana <5 cm lub do 3 zmian, z których największa nie przekracza 3 cm), bez uogólnienia procesu przed pobraniem biopsji każdorazowo warto jednak rozważyć skierowanie chorego do ośrodka transplantacji wątroby.

Zmiana w zdrowej wątrobie

Dość ewidentną, narzucającą się już w badaniu ultrasonograficznym cechą pozwalającą na wyodrębnienie i właściwe zaklasyfikowanie ogromnej części zmian ogniskowych w zdrowej wątrobie jest ich hypoechogenna **komponenta płynowa** (Tabela 2). Poza bardzo nielicznymi przypadkami łagodnie

przebiegających gruczolaków torbielowatych torbiele wątroby są nienowotworowe, nie oznacza to jednak że nie stanowią istotnego problemu klinicznego wymagającego czasem – jak w przypadku niektórych torbieli bąblowców – kosztownego i skomplikowanego leczenia. W przypadku stwierdzenia torbieli prostej lub zwyrodnienia torbielowatego wątroby dalsza diagnostyka nie jest niezbędna a leczenie wskazane jest jedynie u chorych z nasilonymi objawami. Większej czujności wymagają zmiany o pogrubiałej ścianie, objawowe, którym towarzyszy gorączka lub pojawiły się krótko po wykonaniu endoskopowej eksploracji dróg żółciowych. Obecność i położenie takich zmian, jak również możliwość ewentualnego leczenia przezskórnego powinny być zweryfikowane kontrastowym badaniem obrazowym przeprowadzonym w 4 fazach (bez kontrastu, tętnicznej, żyłnej i miąższowej). W diagnostyce różnicowej należy brać wówczas pod uwagę ropień, torbiele dróg żółciowych, zakażenie bąblowcem, przerzuty śluzowych gruczolakoraków jelita lub jajnika i wysokozróżnicowaną postać HCC z obszarem martwicy w centrum guza.

W diagnostyce **zmian litych** (Rycina 4) przynajmniej jedno-razowe przeprowadzenie wielofazowego obrazowania kontrastowego wydaje się uzasadnione: co prawda absolutnie najczęstszą zmianą litą występującą w wątrobie są **naczyniaki** (stwierdzane u 72% chorych kierowanych na badania weryfikujące z powodu ogniskowej zmiany w wątrobie [12] i w do 20% badań autopsyjnych [13]), jednak ze względu na częściowo zależną od wielkości zmienną echogeniczność klasyczna ultrasonografia nie różnicuje ich w wystarczającym stopniu od HCC i przerzutów i stanowi częste źródło pomyłek diagnostycznych. Zastosowanie opcji dopplerowskiej nie zwiększa dokładności badania. Chorzy z obciążonym wywiadem nowotworowym lub podejrzeniem nowotworu oraz z podwyższonym ryzykiem HCC zdecydowanie wymagają kontrastowego badania weryfikującego (wielofazowe TK lub MRI). U osób bez obciążeń wykryty w USG po raz pierwszy „typowy” naczyniak wymaga kontroli stabilności po 3–6 miesiącach. Wiarygodność oceny można znacząco poprawić stosując badanie ultrasonograficzne ze wzmocnieniem kontrastowym (czułość 79%, specyficzność bliska 100%) [14]. Charakterystyczną cechą naczyniaków w badaniach kontrastowych jest obwodowe wzmocnienie w fazie tętnicznej, postępujące dośrodkowo w fazach późniejszych. Małe naczyniaki (<2 cm) mogą



Rycina 3. Aktualne zalecenia American Association for the Study of the Liver i National Comprehensive Cancer Network dotyczące diagnostyki guza wątroby u chorego z czynnikami ryzyka HCC w zależności od wielkości zmiany [29,30].

jednak wzmacniać się w fazie tętniczej gwałtownie i jednolodnie, przez co nie sposób odróżnić ich od unaczynionych przerzutów czy HCC [15]. Mimo to, biopsja igłowa nie jest polecana ze względu na małą wartość diagnostyczną i znaczne ryzyko powikłań. Wskazaniem do leczenia są objawy ucisku na struktury przyległe, podejrzenie procesu złośliwego oraz niedokrwiłość i małopłytkowość w przebiegu zespołu Kasabacha-Meritta, jednak odsetek chorych wymagających terapii nie przekracza 2%. Opcje terapeutyczne to resekcja, enukleacja, podwiązanie lub embolizacja tętnicy wątrobowej a w wyjątkowych przypadkach nawet przeszczepienie wątroby.

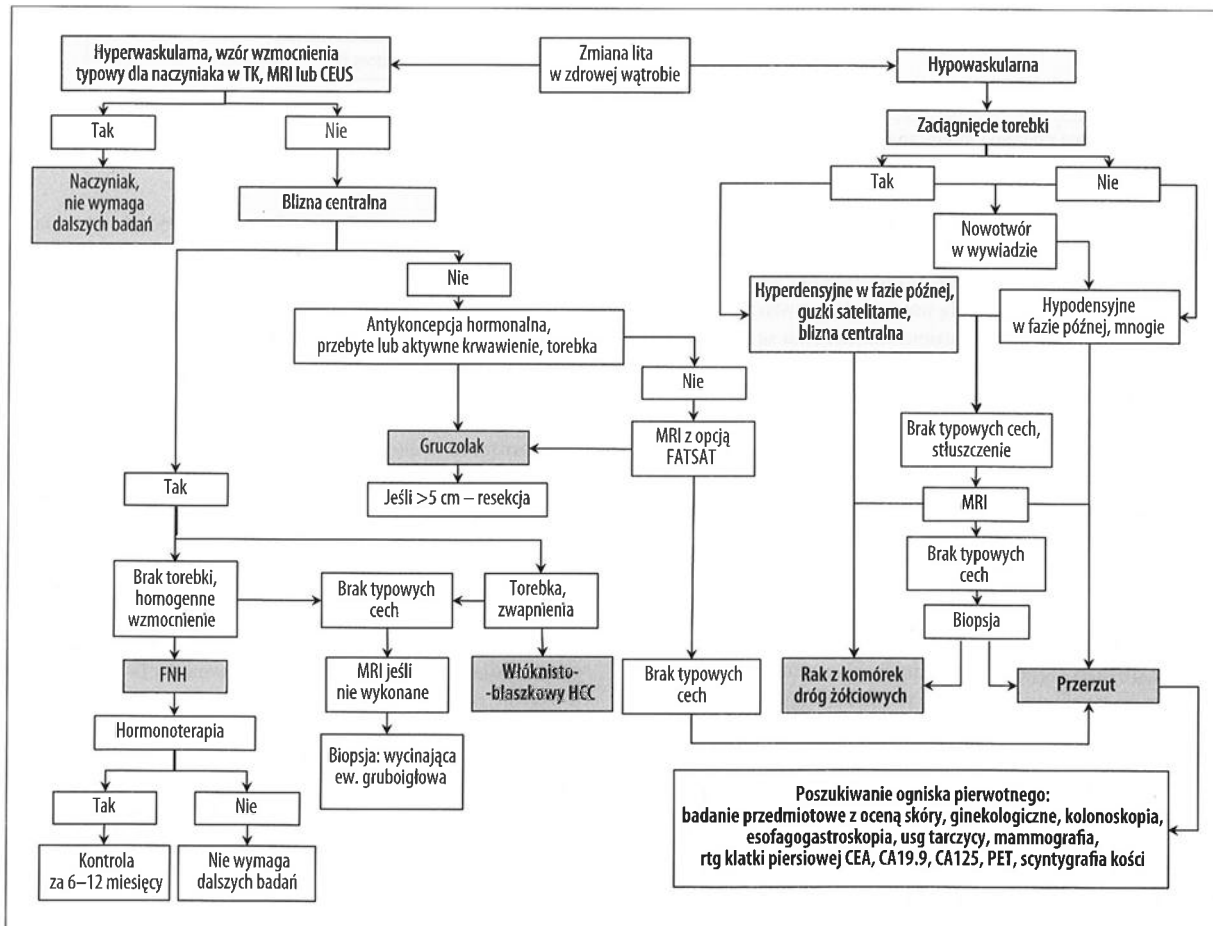
Wśród zmian **hiperwaskularnych**, ulegających wzmocnieniu kontrastowemu, występujących w zdrowej wątrobie drugą pod względem częstości (4–30 zachorowań/1000 mieszkańców) jest **ogniskowy rozrost guzkowy (FNH)** [4]. Obecnie klasyfikuje się go jako łagodną odpowiedź regeneracyjną komórek wątroby na zwiększony przepływ w obszarze unaczynienia nieprawidłowej tętnicy. Guz częściej występuje u kobiet (8:1), bez związku z hormonoterapią. Objawy i powikłania występują niezmiernie rzadko, częściej u przyjmujących doustną antykoncepcję. Zazwyczaj guz jest pojedynczy i nie przekracza 5 cm, ostro ograniczony, nie posiada torebki, w połowie przypadków ma za to widoczną badaniach obrazowych charakterystyczną **bliznę centralną** [16]. Przebiegająca w obrębie blizny centralnie położona tętnica oddając biegnące promienie gałązki dzieli zbudowaną z normalnych hepatocytów

parenchymę na „szprychowate” snury. Najczęściej zmiana rozpoznawana jest w badaniu USG, w którym blizna centralna widoczna jest w mniej niż 20% przypadków [17] i trudno na tej podstawie różnicować z gruczolakami i zmianami złośliwymi, chociaż opcja Power Doppler, a zwłaszcza badanie z kontrastem może zwiększyć specyficzność rozpoznania. Podstawą diagnozy jest trójfazowe dynamiczne badanie TK (bez kontrastu, w fazie tętniczej i wrotnej). W fazie bez kontrastu w około 30% izodensyjnych zmian widoczna jest blizna centralna. W fazie tętniczej guz staje się hyperdensyjny i ponownie izodensyjny w fazie wrotnej, z hyperdensyjną blizną. Podobne cechy FNH obserwuje się w badaniu MRI, przy czym czułość osiąga 70, a specyficzność 98% [18]. Szczególnie przydatne jest zastosowanie kontrastów hepatobiliarnych i superparamagnetyków, które ułatwiają różnicowanie z gruczolakami z komórek wątroby. Guz nie ulega przemianie złośliwej, monitorowania wielkości wymaga w okresie ciąży i w trakcie leczenia hormonalnego (co 6–12 miesięcy). W przypadku trudności diagnostycznych jedynie badanie histologiczne daje definitywną odpowiedź i w zasadzie do takich przypadków sprowadza się leczenie zabiegowe, ale zazwyczaj można ograniczyć się do kontroli po 3–6 miesiącach i przy stabilnych rozmiarach zmniejszyć częstotliwość dalszych inwestycji.

Rzadką zmianą hiperwaskularną, z reguły posiadającą bliznę centralną jest **włóknisto-błazkowa postać raka wątrobowo**

Tabela 2. Zmiany torbielowate wątroby.

Etiologia	Typ zmiany	Leczenie
Infekcyjne	Ropień	Operacyjne leczenie choroby zasadniczej i drenaż ropnia, drenaż przez skórny pod kontrolą USG lub TK, antybiotykoterapia
	Torbiel bąblowcowa	Z reguły chirurgiczne (resekcja, pericystektomia), w części przypadków przez skórna aspiracja i wstrzyknięcie hipertonicznej soli lub etanolu.
	Ropień amebowy	Metronidazol, przy nieskutecznym leczeniu zachowawczym, zagrożeniu pęknięciem i położeniu w lewym płacie drenaż przezskórny
Nienowotworowe	Torbiel prosta Wielotorbielowatość wątroby: Typu dorosłych Typu dziecięcego Wrodzone włóknienie wątroby	Tylko jeśli objawowe: usunięcie stropu z badaniem histologicznym tkanki; nakłucie i aspiracja nieskuteczne z ryzykiem zakażenia; rzadko w wielotorbielowatości: przeszczepienie wątroby
	Choroba Caroliego	Hepatektomia, przeszczepienie wątroby, kwas ursodeoksycholowy, zabiegi endoskopowe
	Torbiel pourazowa	Zachowawcze; w przypadku zakażenia: drenaż przez skórny lub operacyjny; rzadko resekcja mięszu
Nowotwory łagodne	Torbielowaty odpryskowiak	Nie wymaga leczenia
	Torbielakogruczolak śluzowy Torbielakogruczolak surowiczy	Radykalne usunięcie (enukleacja, resekcja laparoskopowa lub otwarta a nawet: przeszczepienie wątroby)



Rycina 4. Diagnostyka litych zmian ogniskowych wykrytych w zdrowym miększu wątroby.

komórkowego (FLHCC), występująca bez związku z marskością wątroby. Dodatkowo rozpoznanie utrudnia młody wiek chorych i prawidłowe stężenie AFP w surowicy [19]. Dlatego w chwili diagnozy 1/3 chorych nie kwalifikuje się już do resekcji, a średnia wielkość resekowanych zmian to 9 cm. Średnia przeżycia chorych nieoperowanych to 12 miesięcy, a przeżycia 5-letnie po resekcji – 67% [20]. Niewielki odsetek klasycznych, związanych z marskością HCC również może zawierać bliźnię centralną [21].

Kolejny z guzów wątroby intensywnie i jednorodnie wzmacniających się po podaniu kontrastu, nie posiadający bliźni centralnej to **gruczolak**. Częściej występuje u kobiet i uważa się, że ma związek z doustną antykoncepcją mimo, że brakuje badań nad stosowaniem hormonoterapii wśród kobiet z gruczolakiem wątroby [22]. Za pomocą USG nie można go odróżnić od FNH ani HCC, do którego gruczolak może być podobny nawet histologicznie. Guz łatwo krwawi samoistnie i cechy aktywnego lub przebytego krwawienia do guza lub mięszu wątroby w TK ułatwiają rozpoznanie u około 40% chorych. Wprawdzie komórki gruczolaka zawierają tłuszcz widoczny wyraźnie w MRI, ale nie ułatwia to różnicowania z HCC, które umożliwia wywiad i stężenie AFP. W chwili rozpoznania najczęściej ma znaczne rozmiary, przekraczające 8 cm. Zmiany przekraczające 5 cm należy leczyć operacyjnie ze względu na ryzyko pęknięcia i przemiany złośliwej [23].

Jako hiperwaskularne w badaniach dynamicznych (CEUS, CT i MRI z kontrastem) mogą manifestować się również przerzuty niektórych nowotworów do wątroby: czerniaka, raka nerkowo komórkowego, mięsaków, guzów neuroendokrynnych i części przypadków raka piersi.

Po wyłączeniu naczynek i ogniskowego rozrostu guzkowego **lite guzy hypowaskularne**, nie ulegające wzmocnieniu w fazie tętnicznej występują znacznie częściej od hiperwaskularnych. Są to w większości przerzuty pierwotnie pozawątrobowych nowotworów złośliwych oraz wewnątrzwątrobowy rak przewodów żółciowych (*cholangiocarcinoma*). Częstość występowania **przerzutów** do wątroby ogółem nie jest szczegółowo opisana, należy jednak pamiętać że mniej więcej co trzeci człowiek w trakcie swojego życia zachoruje na nowotwór a u około 35% z nich choroba będzie miała charakter uogólniony z obecnością przerzutów w wątrobie. Bardzo istotne jest dokładne zebranie wywiadu od chorego: przebyta terapia nowotworu złośliwego nawet przed wieloma laty jak też występowanie objawów (np. chudnięcie, zmiana rytmu wypróżnień) mogących sugerować chorobę nowotworową mogą znakomicie ułatwić rozpoznanie. Niezwykle ważną informacją jest również liczba zmian stwierdzanych w wątrobie, do której prawdopodobieństwo zmian przerzutowych jest wprost proporcjonalne (w 90% występują przerzuty mnogie). W USG nie mają cech charakterystycznych (mogą być izo-, hipo- lub hiperechogenne, dawać obraz „wolego oka”, zawierać komponentę torbielowatą lub zwapnienia ale cechy te występują również w innych guzach), natomiast śródoperacyjne badanie ultrasonograficzne cechuje najwyższą czułość ze wszystkich dostępnych badań obrazowych, dlatego (biorąc również pod uwagę niski koszt) w trakcie resekcji zmiany pierwotnej w obrębie jamy brzusznej badanie to zawsze powinno być wykonane. Badaniem z punktu wyjścia wykonana w 4 fazach. Dodatkowo TK obejmująca całą jamę brzuszną pozwala nierzadko na identyfikację zmiany pierwotnej i jednocześnie ocenę stopnia zaawansowania nowotworu.

W badaniach dynamicznych w fazie tętnicznej nieregularne wzmocnienie na obwodzie jest widoczne u około 60% przypadków [24]. Hipodensyjne zmiany najlepiej widoczne są w fazie wrotnej, kiedy najsilniej wzmacnia się otaczający prawidłowy miąższ wątroby, stając się względnie hiperdensyjne w fazie późnej. Dlatego do monitorowania wyników leczenia wystarcza wykonanie badania w fazie wrotnej. Zmiany są często różnej wielkości ale o identycznej lub podobnej morfologii. Obecność zwapnień w badaniu bez podania środka cieniującego sugeruje obecność raka jelita, jajnika lub piersi. Przerzuty raka piersi i trzustki zawierają elementy tkanki łącznej, powodując czasem wciąganie torebki wątroby. W wyjątkowo wątpliwych sytuacjach przydatne bywa badanie 4–6 godzin po podaniu środka cieniującego, kiedy jod wychwytywany jest przez prawidłowe hepatocyty a zmiana ich pozbawiona (przerzut) staje się wyraźnie hipodensyjna oraz badanie 5–7 dni po podaniu jodolipidu, magazynowanego w tkance nowotworowej. Badanie po podaniu lipiodolu może być przydatne w planowaniu celowanego, pod kontrolą TK, umieszczenia elektrod do termoaablacji w obrębie guza. MR stosuje się jedynie w celu wyjaśnienia przypadków najbardziej problematycznych, natomiast jego przewaga to najrzetelniejsza ocena inwazji naczyń oraz różnicowanie między mnogimi naczyniakami a przerzutami. Większość przerzutów jest hipointensyjna w fazie T1, heterogeny sygnał w fazie T2 z nieregularnymi granicami i hiperintensyjnym centrum guza. Podanie środka gadolinowego zwiększa wiarygodność badania. Bardzo obiecujące rezultaty może też dać obrazowanie za pomocą MRI z zastosowaniem kontrastów hepatobiliarnych, które kontrastują normalną tkankę wątroby natomiast przerzuty nie ulegają wzmocnieniu [25]. PET przydatny jest w identyfikacji zmian pozawątrobowych. W leczeniu zastosowanie mają resekcja i techniki minimalnie inwazyjne (TACE-chemoembolizacja dotętnicza, krioablacja, termoaablacja za pomocą mikrofal lub prądu o częstotliwości radiowej, ablacja etanolem- PEI, radioembolizacja i ablacja laserowa), skuteczne zwłaszcza w raku jelita grubego. W przypadkach wątpliwych, w których możliwa jest lecznicza resekcja nie zaleca się biopsji. W przypadkach nie nadających się do leczenia chirurgicznego stosuje się chemioterapię oraz terapię molekularną.

Rak przewodów żółciowych (rak żółciowokomórkowy) najczęściej zlokalizowany jest pozawątrobowo, rzadziej przyjmując postać wewnątrzwątrobową (z zachorowalnością 0,6–1,8/100 tys. mieszkańców [26]). W tej ostatniej w około 2/3 przypadków stwierdza się guzy satelitarne. U chorych z guzami dróg żółciowych dominuje żółtaczką, a w badaniu USG poszerzenie dróg żółciowych bez uchwytnej zmiany ogniskowej, którą niełatwo jest zidentyfikować nawet w badaniu TK. Jeśli zmiana jest widoczna, z reguły jest hiperechogenna (zwłaszcza przy większych rozmiarach). W tomografii zmiana jest hipodensyjna, słabo ograniczona i nieotorebkowana, powoduje widoczne czasami odcinkowe poszerzenie przewodów żółciowych i wciąganie torebki wątroby przy obwodowym położeniu. Najbardziej stałą cechą jest wzmocnienie guza w fazie opóźnionej badania z kontrastem. Bliźnię centralną stwierdza się w 30% przypadków. Złe czynniki prognostyczne to stężenie CA19-9 przekraczające 100 U/ml, hiperbilirubinemia, zakrzepica gałęzi żyły wrotnej i zaawansowanie guza (łączna wielkość >5 cm) oraz ewentualność przerzutów do węzłów chłonnych [27]. W przypadku zmian wewnątrzwątrobowych najbardziej efektywną formą leczenia jest resekcja wątroby. Większość ośrodków transplantacyjnych uważa guz ten za przeciwwskazanie do przeszczepienia wątroby.

Guzy położone dystalnie rzadko kwalifikują się do radykalnych operacji, częściej do zabiegów paliatywnych.

Oddzielnym problemem klinicznym pozostają wykryte przypadkowo zmiany wątroby o wielkości zbyt małej, aby można było je scharakteryzować za pomocą dostępnych technik obrazowych (TSTC – *Too Small To Characterize*). Z przyczyn praktycznych można podzielić na dwie grupy: występujące u osób z wywiadem nowotworowym oraz u pacjentów asymptomatycznych. Zmiany te stanowią problem kliniczny, gdyż stwierdza się je u 12–17% chorych, u których wykonano badanie tomograficzne jamy brzusznej i około 30% chorych z nowotworem w innej lokalizacji [28]. U chorych bez pierwotnego ogniska nowotworowego i bez czynników ryzyka rozwoju HCC zmiany te najczęściej mają charakter łagodny. U chorych z nowotworem w wywiadzie im większa liczba zmian, tym większe ryzyko przerzutu (przy ≥ 5 zmianach ryzyko przerzutu ok. 80%). Stwierdzone przypadkowo zmiany powinny być ocenione ponownie za 3–6 miesięcy w celu oceny stabilności obrazu nawet u chorych bez podwyższonego ryzyka nowotworowego.

Dla zapewnienia jak największej skuteczności w diagnozowaniu chorych z guzami wątroby niezbędny jest przepływ informacji pomiędzy lekarzem kierującym na badanie a radiologiem je wykonującym. Informacje muszą dotyczyć danych z wywiadu (przyjmowane leki, obciążenia rodzinne),

rozpoznania, chorób współistniejących, wyników istotnych badań laboratoryjnych (markery nowotworowe) oraz wstępnych sugestii klinicznych. Prawdopodobnie, zgodnie ze sztuką, przeprowadzone badanie obrazowe wzbogacone danymi klinicznymi, pozwala na pełną jego interpretację. W końcowym opisie badania, który spełni oczekiwania klinicysty, kwalifikującego na jego podstawie do leczenia muszą być zawarte:

1. Informacja dotycząca jakości przeprowadzonego badania; w przypadku złej jakości, gdy nie można na jego podstawie postawić konkluzji należy badanie powtórzyć;
2. Opis morfologii wątroby, jej powierzchni, wielkości i wysycenia/echogeniczności miąższu;
3. Stwierdzenie lub brak zmian ogniskowych: w przypadku stwierdzenia guzów opis każdego z nich powinien zawierać:
 - jego lokalizację (który segment, położenie powierzchowne lub głębokie w miąższu wątroby);
 - jego relacje z drogami żółciowymi, żyłą wrotną, tętnicą wątrobową i żyłami wątrobowymi;
 - wymiary;
 - rodzaj guzka (zdefiniowany, niezdefiniowany);
 - jego wysycenie/echogeniczność;
 - obecność torebki lub jej brak;
 - obecność lub brak zakrzepicy sąsiadujących naczyń;
 - opis zmian wysycenia guza środkiem kontrastowym w zależności od fazy badania (bez podania środka preparatu, późna faza tętnicza, faza żylna-wrotna i miąższowa).

Piśmiennictwo:

1. Berland LL, Silverman SG, Gore RM i wsp.: Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol*, 2010; 7(10): 754–73
2. McCormack L: Manejo del incidentaloma hepático. *Acta Gastroenterol Latinoam*, 2008; 38(3): 202–12
3. Carrim ZI, Murchison JT: The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography. *Clin Radiol*, 2003; 58(8): 626–29
4. Maillette de Buy Wenniger L, Terpstra V, Beuers U: Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: epidemiology and pathology. *Dig Surg*, 2010; 27(1): 24–31
5. Małkowski P, Pacholczyk M, Łągiewska B i wsp.: Rak wątrobowokomórkowy – epidemiologia i leczenie. *Przegląd Epidemiologiczny*, 2006; 60: 731–40
6. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T i wsp.: Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology*, 1999; 30(4): 889–93
7. Filice C, Calliada F, De Masi S i wsp.: Italian guidelines for noninvasive imaging assessment of focal liver lesions: development and conclusions. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011; 23(4): 343–53
8. Bleuzen A, Tranquart F: Incidental liver lesions: diagnostic value of cadence contrast pulse sequencing (CPS) and SonoVue. *Eur Radiol*, 2004; 14(Suppl.8): P53–62
9. Schwartz LH, Gandras EJ, Colangelo SM i wsp.: Prevalence and importance of small hepatic lesions found at CT in patients with cancer. *Radiology*, 1999; 210(1): 71–74
10. Kosieradzki M, Małkowski P: Algorytmy postępowania diagnostyczno-leczniczego. W: Gołębiowski M, Małkowski P, Zieniewicz K (red.). *Diagnostyka obrazowa guzów wątroby*. 1. wyd. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, 2011; 214–24
11. Liu YI, Kamaya A, Jeffrey RB i wsp.: Multidetector computed tomography triphasic evaluation of the liver before transplantation: importance of equilibrium phase washout and morphology for characterizing hypervascular lesions. *J Comput Assist Tomogr*, 2012; 36(2): 213–19
12. Curry M, Chopra S: *Hepatic hemangioma*. W: *Up To Date*, 2012
13. Karhunen PJ: Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. *J Clin Pathol*, 1986; 39(2): 183–88
14. Dietrich CF, Mertens JC, Braden B i wsp.: Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven liver hemangiomas. *Hepatology*, 2007; 45(5): 1139–45
15. Kim T, Federle MP, Baron RL i wsp.: Discrimination of small hepatic hemangiomas from hypervascular malignant tumors smaller than 3 cm with three-phase helical CT. *Radiology*, 2001; 219(3): 699–706
16. Nguyen BN, Flejou JF, Terris B i wsp.: Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol*, 1999; 23(12): 1441–54
17. Shamsi K, De Schepper A, Degryse H i wsp.: Focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic findings. *Abdom Imaging*, 1993; 18(1): 32–38
18. Cherqui D, Rahmouni A, Charlotte F i wsp.: Management of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in young women: a series of 41 patients with clinical, radiological, and pathological correlations. *Hepatology*, 1995; 22(6): 1674–81
19. Stipa F, Yoon SS, Liau KH i wsp.: Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 2006; 106(6): 1331–38
20. Bhajee F, Krige JE, Lockett ML i wsp.: Liver resection for non-cirrhotic hepatocellular carcinoma in South African patients. *S Afr J Surg*, 2011; 49(2): 68–74
21. Yamamoto M, Ariizumi S, Yoshitoshi K i wsp.: Hepatocellular carcinoma with a central scar and a scalloped tumor margin resembling focal nodular hyperplasia in macroscopic appearance. *J Surg Oncol*, 2006; 94(7): 587–91
22. Kapp N, Curtis K: Hormonal contraceptive use among women with liver tumors: a systematic review. *Contraception*, 2009; 80(4): 387–90
23. Deneve JL, Pawlik TM, Cunningham S i wsp.: Liver cell adenoma: a multicenter analysis of risk factors for rupture and malignancy. *Ann Surg Oncol*, 2009; 16(3): 640–48
24. Motosugi U, Ichikawa T, Onohara K i wsp.: Distinguishing hepatic metastasis from hemangioma using gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging. *Invest Radiol*, 2011; 46(6): 359–65
25. Lowenthal D, Zeile M, Lim WY i wsp.: Detection and characterisation of focal liver lesions in colorectal carcinoma patients: comparison of diffusion-weighted and Gd-EOB-DTPA enhanced MR imaging. *Eur Radiol*, 2011; 21(4): 832–40

26. Khan SA, Emadossady S, Ladep NG i wsp.: Rising trends in cholangiocarcinoma: Is the ICD classification system misleading us? *J Hepatol*, 2012; 56(4): 848–54
27. Chen LP, Li C, Wang C i wsp.: Predictive Factors of Recurrence for Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma after Hepatectomy. *Hepato-gastroenterology*, 2012; 59(118)
28. Khalil HI, Patterson SA, Panicek DM: Hepatic lesions deemed too small to characterize at CT: prevalence and importance in women with breast cancer. *Radiology*, 2005; 235(3): 872–78
29. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf. W: National Comprehensive Cancer Network, 2012
30. Bruix J, Sherman M: Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 2011; 53(3): 1020–22

Wirus zapalenia wątroby typu B a ciąża

Hepatitis B virus and pregnancy

Ewa Karpińska, Krzysztof Jurczyk

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin, Polska

Summary: Evidence of the chronic hepatitis B infection is found in approximately 5% of the human population. In endemic regions transmissions with the vertical route tend to predominate. Appropriate care and management of the pregnant, HBV infected women as well as their children aims to decrease the risk of the infection in the fetal and neonatal period of the child development, and to avoid the disease progression in the mother.

Słowa kluczowe: HBV • wirus zapalenia wątroby typu B • ciąża • zakażenie wertykalne

Key words: HBV • hepatitis B virus • pregnancy

Adres do korespondencji: Ewa Karpińska, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii PUM, ul Arkońska 4, 71-455 Szczecin, Polska, e-mail ewakarpinska@interia.pl

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) to jedna z najbardziej rozpowszechnionych infekcji na świecie. Jedna trzecia mieszkańców globu miała immunogeny kontakt z wirusem i była lub jest zakażona HBV, a 350–400 milionów mieszkańców ziemi, czyli 5% populacji, jest przewlekłe zakażonych HBV.

Ten unikatowy w swojej budowie wirus z podwójną częścią, niekompletną nicią, łączący cechy zarówno wirusów DNA jak i RNA, nadal stanowi poważny problem zdrowotny. HBV należy do rodzaju *Orthohepadna* rodziny *Hepadnaviridae*, a jego niezwykle istotną z klinicznego punktu widzenia cechą jest zdolność wywoływania zakażeń przewlekłych i karcinogenezy. Na skutek powikłań związanych z zakażeniem HBV corocznie umiera ponad milion ludzi na świecie [1,2].

W skali globu dominują zakażenia drogą wertykalną i te, do których doszło we wczesnym dzieciństwie, stanowią blisko połowę zakażeń HBV. W regionach endemicznych 20% kobiet w wieku rozrodczym to pacjenci zakażone HBV. Stanowią one główne źródło infekcji i znacząco przyczyniają się do przetrwania zakażenia w populacji [3].

Jeśli we krwi matki, przewlekłe zakażonej wirusem zapalenia wątroby typu B, stwierdza się obecność antygenu HBe, a wirus wynosi $>7 \log \text{ IU/ml}$, to ryzyko przeniesienia zakażenia na dziecko drogą wertykalną wynosi 90%. U pacjentek z ujemnym HBeAg w surowicy krwi, które zwykle mają również niższą wiramię, ryzyko to oceniane jest na 10–40% [3,4].

Dziewięćdziesiąt pięć procent zainfekowanych noworodków z niedojrzałym układem immunologicznym ulegnie przewlekłemu zakażeniu w porównaniu do 30% dzieci do 6 r.ż., które zetknęły się z wirusem po okresie noworodkowym.

Natomiast tylko 3–5% spośród zakażonych w dorosłym wieku rozwija przewlekłe zakażenie [5].

Co za tym idzie, właściwa opieka i postępowanie z pacjentką zakażoną HBV w okresie prokreacyjnym oraz właściwa opieka w czasie ciąży i okresie okołoporodowym, istotnie przyczyniają się do zmniejszenia liczby nowych zakażeń.

W Polsce przewlekłe zakażenia HBV to 1–1,5% populacji ogólnej, ale z powodu wprowadzenia powszechnych szczepień noworodków początkowo jako zalecanych, a później obowiązkowych, sytuacja epidemiologiczna naszego kraju zmienia się. Aktualnie do zakażeń HBV w dzieciństwie dochodzi wyjątkowo rzadko, a możliwe, że za 15–20 lat problem zakażeń wertykalnych praktycznie zniknie, gdy w okresie prokreacji wejdą dzisiejsze nastolatki i kilkulatki. Odrębnym zagadnieniem są emigranci, a w zasadzie emigrantki z regionów endemicznych zakażenia HBV. W krajach Europy Zachodniej i USA przybyły z regionów hiperendemicznych stanowią przewagą spośród zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B, możliwe więc, że ich udział w całej populacji wzrośnie i w naszym kraju.

Szeroko rozpowszechniony program szczepień p/wz B na świecie wpływa również na globalne zmniejszenie zakażeń wertykalnych. Szczepienia w okresie prokreacyjnym lub nawet w dzieciństwie można uznać za formę prewencji zakażenia HBV w następnym pokoleniu, gdyż matki po pierwsze nie są źródłem zakażenia dla swoich dzieci, ale też mogą w okresie ciąży przekazać do krwi płodu przeciwciała anti-HBs, co może stanowić specyficzną formę immunizacji biernej. Dodatkowo należy podkreślić brak p/wskazań do szczepienia p/wzB we wszystkich trymestrach ciąży. Pacjentki w ciąży ze zwiększonym ryzykiem zakażenia HBV (tj. HBsAg dodatni partner, stosujące dożylnie środki odurzające, mające

licznych partnerów seksualnych) powinny być uodporniane czynnie [4,6].

Ciąża zwykle nie wpływa na przebieg zakażenia HBV i nie jest zagrożeniem dla pacjentki przewlekle zakażonej wirusem zapalenia wątroby typu B. Jednakże zmiany immunologiczne zachodzące w czasie jej trwania oraz w okresie okołoporodowym mogą mieć wpływ na organizm kobiety i zmieniać oblicze toczącego się zakażenia. Może się to objawiać przez: wzrost wirerii w drugim i trzecim trymestrze ciąży, bądź wzrost aktywności zapalnej uprzednio nieaktywnej choroby, czyli reaktywację zakażenia, ostrą niewydolność wątroby, ale również serokonwersję w układzie „e” [7–9].

Ostre zapalenie wątroby typu B możliwe jest w każdym momencie ciąży. Zagrożenie poronieniem z tego powodu jest małe, a zakażenie często nie pozostawia po sobie śladów zarówno u matki jak i u dziecka. Jednak gdy do infekcji dojdzie w trzecim trymestrze ciąży, ryzyko wertykalnego zakażenia płodu wzrasta wyraźnie. Stwierdza się je w 65–100% przypadków. Również ostre wzv B w okresie połogu może zwiększać ryzyka transmisji zakażenia, z uwagi na prawdopodobieństwo wirerii HBV podczas porodu przy braku objawów u pacjentki [10,11].

Postępowanie z pacjentką w okresie prokreacji, w czasie trwania ciąży, w okresie okołoporodowym, a także po porodzie powinno uwzględniać dwa, czasem rozbieżne, aspekty: prewencję transmisji matczyno-płodowej oraz uniknięcie pogorszenia stanu zdrowia matki.

Zakażenia wertykalne to takie, do których dochodzi wewnątrzmacicznie, okołoporodowo, czy w krótkim czasie po porodzie. Pięćdziesiąt procent zakażeń tego typu dotyczy pacjentów z Azji, zwłaszcza południowo-wschodniej. W odróżnieniu od nich w Afryce, Ameryce Południowej i Środkowym Wschodzie zakażenie drogą wertykalną to 10–20% przewlekłych infekcji u dzieci, podobnie jak w pozostałych regionach o niskiej endemiczności zakażenia [8]. Filogenetyczne analizy wykazały, że wśród dzieci szczepionych bezpośrednio po porodzie jeśli dochodzi do zakażenia, to praktycznie wyłącznie wewnątrzmacicznie, w odróżnieniu od zakażeń dzieci nieszczepionych, gdzie dominują infekcje okołoporodowe.

Jeśli chodzi o zakażenia okołoporodowe i w krótkim czasie po porodzie, wyjaśnienie mechanizmów, jak do niego doszło nie nastręcza trudności, w odróżnieniu od zakażeń wewnątrzmacicznych. Wiadomo na pewno, że ta droga przeniesienia infekcji zależy od wirerii matczynej i obecności antygeny HBe w surowicy krwi ciężarnej kobiety [7,8]. Do zakażenia dochodzi przez łożysko i wiele wskazuje, że najczęściej w późnej ciąży. O większym ryzyku transmisji infekcji tą drogą świadczy obecność HBV DNA w komórkach łożyska, oraz kapilar żylnych. Wykazano zdolność wirusa HBV do translokacji przez łożysko od matki do trofoblastów płodu. Proces ten nie jest do końca poznany, ale wysoka wiremia i przedwczesny poród są czynnikami wpływającymi na jego nasilenie [6,12]. Przed zakażeniem wewnątrzmacicznym nie chroni czynno-bierna profilaktyka, jak i nie ma na nią wpływu sposób rozwiązania ciąży. Wykazano jednak, że nie wszystkie dzieci zakażone wewnątrzmacicznie ulegają przewlekłemu zakażeniu HBV [13]. Poza Azją do zakażeń wewnątrzmacicznych dochodzi rzadko, ale stwierdzano je również w Europie [11,14].

Pierwszym i być może najważniejszym punktem w zapobieganiu transmisji zakażenia HBV drogą wertykalną jest identyfikacja potencjalnego źródła, czyli zakażonej matki. Oznaczenie HBsAg u każdej ciężarnej, niezależnie od przebytych szczepień p/wzw B i wcześniejszych oznaczeń antygeny, ma znaczenie podstawowe [1].

Po zidentyfikowaniu problemu należy poszerzyć diagnostykę o kolejne badania serologiczne, zwłaszcza HBeAg, oraz oznaczyć poziom HBV DNA. Wiremia jest najważniejszym czynnikiem wpływającym na ryzyko transmisji matczyno-płodowej. Poziom wirerii, w istotny sposób zwiększający to ryzyko, jest zwykle określany jako $>7-8 \log \text{ IU/ml}$ [10,14,16].

Chociaż podział na zakażenie HBeAg-dodatnie oraz HBeAg-ujemne obecnie wydaje się nie mieć takiego znaczenia, to jednak poza wysoką wiremią obecność dodatniego antygeny HBeAg surowicy krwi matki ma znaczenie rokownicze. Pacjentki HBeAg dodatnie mają co prawda wyższą wiremię stwierdzaną w surowicy krwi (najczęściej są w okresie immunotolerancji), ale dodatkowo antygen HBe, przenikając do krwi płodu, działa jak tolerogen. Odmatczyny antygen HBe jest stwierdzany u dziecka często kilka miesięcy po porodzie, a przeciwciała anti-HBe nawet do końca pierwszego roku życia [17]. Ryzyko zakażenia jest większe dla noworodków, których matki mają HBeAg obecny w surowicy krwi, ale u dzieci matek HBeAg ujemnych częściej stwierdzano nadostre zapalenie wątroby typu B około miesiąca po porodzie.

Bezdyskusyjne obecnie są wskazania do immunoprofilaktyki czynno-biernej noworodków urodzonych przez HBsAg-dodatnie matki. Zarówno samo szczepienie, jak i samo podanie przeciwciał anti-HBs dziecku po porodzie zmniejsza ryzyko transmisji infekcji, jednak najlepsze efekty daje połączenie tych metod. Szczepionkę i immunoglobulinę powinno się podać w pierwszych 12 godzinach po porodzie w różne miejsca. Czynno-bierna profilaktyka po porodzie jest milowym krokiem w zapobieganiu transmisji zakażenia drogą wertykalną [18,19]. WHO rekomenduje szczepienie p/wzw B, jeśli nie jest możliwe równoczesne podanie szczepionki i immunoglobuliny anti-HBs.

W niektórych krajach zaleca się podanie drugiej dawki immunoglobuliny z drugą dawką szczepionki p/wzw B u HBeAg dodatnich matek. Dzieci z niską masą urodzeniową i te, które przyszły na świat przed 32 tygodniem ciąży, winny otrzymać cztery dawki szczepienia p/wzw B zamiast standardowych trzech [8].

Skuteczność profilaktyki czynno-biernej w zapobieganiu transmisji wertykalnej wirusa zapalenia wątroby typu B, niestety, nie jest stuprocentowa. W przypadku niskiej wirerii u matki takie postępowanie jest praktycznie zawsze skuteczne, ale u kobiet z wysokimi poziomami HBV w surowicy krwi ryzyko jest istotne i wynosi około 11% (5–28%). Jest to spowodowane głównie transmisją wewnątrzmaciczną zakażenia. Dodatkowo tylko u części dzieci profilaktyka czynno-bierna jest trwale skuteczna. W większości przypadków (80%) już po kilku latach poziom anti-HBs spada poniżej 10 IU/ml [20]. Dzieci matek HBsAg (+), które otrzymały profilaktykę czynno-bierną powinny rutynowo otrzymywać dawkę przypominającą szczepienia p/wzw B np. w 15 roku życia. Największe znaczenie w transmisji matczyno-płodowej ma moment porodu. Dziecko narażone jest zarówno na kontakt

z krwią matki jak i kontakt z zakażonymi płynami ustrojowymi. Dwukrotnie częściej stwierdza się markery zakażenia HBV w płynach żółtkowych noworodków, urodzonych przez matki przewlekłe zakażone wirusem zapalenia wątroby typu B, w porównaniu z badaniami ich krwi pępowinowej.

Z uwagi na powyższe od lat trwa dyskusja, czy metoda rozwiązania ciąży może mieć znaczenie. Większość analiz dowodzi, że wybór metody zakończenia ciąży nie wpływa istotnie statystycznie na ryzyko zakażenia wertykalnego. Jednak można spotkać doniesienia odmienne, które wykazują przewagę elektywnego cięcia cesarskiego nad porodem drogami naturalnymi. Do tej metody rozwiązania ciąży przekonują zarówno badania sprzed 25 lat jak i nowsza metaanaliza [21,22]. Interpretacja tych doniesień bywa trudna, zwłaszcza gdy niejasno jest opisana profilaktyka czynno-bierna lub jej nie przeprowadzano. Zwraca jednak uwagę fakt, iż większość porodów matek przewlekłe zakażonych HBV w Chinach przeprowadza się metodą cięcia cesarskiego [6].

Nie wykazano zwiększenia ryzyka zakażenia dzieci pacjentek poddanych amniopuncji. Z uwagi jednak na małą liczbę doniesień inwazyjna diagnostyka w czasie ciąży powinna zostać ograniczona do niezbędnego minimum.

HBV DNA jest wykrywalny metodami PCR w mleku matki. Przeniesienie zakażenia z matki na dziecko poprzez karmienie piersią jest możliwe. Badania przeprowadzane zanim szczepionka p/wzw B zaczęła być stosowana u noworodków, nie wykazały różnicy w częstości zakażenia HBV pomiędzy dziećmi HBsAg dodatnich matek, karmionymi piersią w porównaniu do tych karmionych mieszkankami. Ryzyko zakażenia HBV u dzieci wynosiło odpowiednio 53 i 60%. Światowa Organizacja Zdrowia w 1998 roku rekomendowała karmienie piersią u wszystkich pacjentek zakażonych HBV niezależnie czy ich dzieci po porodzie otrzymały szczepienie p/wzw B i/lub immunoglobulinę anti-HBs [23]. Ta opinia nie jest powszechnie akceptowana, ale praktycznie wszystkie rekomendacje wskazują na brak zwiększonego ryzyka zakażenia HBV u dzieci HBsAg dodatnich matek poprzez karmienie naturalne, pod warunkiem podania u noworodków w sposób prawidłowy profilaktyki czynno-biernej. Leczenie matki analogami stanowi p/wskazanie do karmienia piersią, chociaż możliwe, że tenofowir okaże się wyjątkiem [24–26]. Karmienie piersią nie zmniejsza skuteczności szczepienia p/wzw B, jak i profilaktyki czynno-biernej [26].

Czynniki, które wpływają na decyzję o wyborze metody leczenia w okresie reprodukcyjnym, muszą uwzględniać wiele aspektów, np. bezpieczeństwo w czasie ewentualnej ciąży czy karmienia piersią, skuteczność leku, ryzyko oporności, długość leczenia. Najważniejsze pytanie przed podaniem leku pacjentce w ciąży, które stawia lekarz, dotyczy wskazań do terapii. Lekarz powinien wiedzieć, czy leczy matkę z powodu zaawansowanej choroby wątroby, czy podaje leki, aby uniknąć zakażenia wewnątrzmacicznego u nienarodzonego dziecka [24].

Jeśli pacjentka rozważa ciążę w najbliższym czasie, warto w ogóle wstrzymać się z decyzją terapeutyczną.

Interferon alpha nie jest lekiem zalecanym w czasie ciąży. Jednak, jako preparat stosowany w ograniczonym przedziale czasowym, winien być w pierwszej kolejności wzięty pod uwagę w leczeniu p/wzw B u pacjentki w okresie reprodukcyjnym.

Leczenie analogami należy zawsze wnikliwie rozważyć, jeśli planujemy leczyć pacjentkę w ciąży. Żaden analog nukleoz(t)ydowy nie jest zarejestrowany do stosowania w czasie ciąży.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania analogów, po rozważeniu za i przeciw należy podjąć decyzję o natychmiastowym przerwaniu terapii lub stosowaniu jej w czasie całej ciąży. Jak przy wszystkich decyzjach w trakcie ciąży, zdrowie matki i jej dziecka powinny być rozważane niezależnie. Nie ma jasnych rekomendacji w takich sytuacjach, podejmowane przez lekarzy decyzje bywają skrajnie różne, jedni preferują przerwanie terapii i ewentualny powrót do leczenia w trzecim trymestrze, jeśli wtedy są wskazania, inni proponują kontynuować terapię z ewentualną modyfikacją leku, tzn. kontynuowanie stosowania lamiwudyny, tenofowiru i telbiwudyny, a zamiast entekawiru na lamiwudynę lub tenofowir, zależnie od ewentualnej oporności wirusa, a adefowiru na tenofowir [24]. Z kolei inni podkreślają zwiększone ryzyko działań niepożądanych u dziecka w związku ze stosowaniem różnych leków [27].

Z punktu widzenia płodu, najpoważniejszą obawę stanowi ryzyko ekspozycji na działanie leku w czasie embriogenezy. Z perspektywy matki przerwanie czy zamiana terapii mogą być związane z nawrotem choroby i pogorszeniem stanu zdrowia w krótszej lub dłuższej perspektywie.

Przy zaawansowanej chorobie matki, zwłaszcza gdy w badaniu histopatologicznym jej wątroby potwierdzono zaawansowane włóknienie, korzystniejsza jest kontynuacja leczenia z uwagi na ryzyko zaostrzenia procesu zapalnego, czy nawet dekompensacji wydolności wątroby, co może być niebezpieczne również dla płodu.

Stosowanie analogów nukleoz(t)ydowych ma realny wpływ na zmniejszenie ryzyka zakażenia wewnątrzmacicznego HBV. Większość autorów proponuje rozpoczęcie takiej terapii w trzecim trymestrze ciąży u pacjentek z wysoką wiramią >6–7 log IU/ml, zwłaszcza u matek z dodatnim antygenem HBe. Również wertykalne zakażenie HBV w poprzedniej ciąży jest wskazaniem do podjęcia takiej terapii [28].

Lamiwudyna, adefowir i entekawir są zakwalifikowane przez FDA jako leki kategorii C w ciąży, natomiast telbiwudyna i tenofowir do kategorii B. Ta klasyfikacja oparta jest na ocenie ryzyka teratogenności w badaniach przedklinicznych.

Większość doświadczeń z leczeniem p/wirusowym u kobiet w ciąży dotyczy lamiwudyny, która stosowana jest również u HIV dodatnich pacjentek. Ponad 4600 pacjentek z udokumentowanym leczeniem lamiwudyną w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest zareportowanych do APR (Antiretroviral Pregnancy Registry). Nie wykazano zwiększonego ryzyka rozwoju wad płodu. Lamiwudyna jako najstarszy analog stosowany w leczeniu przewlekłych zakażeń HBV jest oceniana jako lek bezpieczny i skuteczny w prewencji zakażeń wewnątrzmacicznych [29]. Należy zwrócić uwagę, że pomimo zmniejszenia wirerii istnieje ryzyko powstania mutantów lamiwudynoopornych, co może mieć znaczenie w transmisji zakażenia [30].

Rolę telbiwudyny u kobiet w ciąży potwierdziły 2 niedawno publikowane badania, które wykazały skuteczność w zapobieganiu transmisji wewnątrzmacicznej zakażenia HBV. W obu badaniach noworodki matek, leczonych bądź nie, analogiem otrzymywały czynno-bierną profilaktykę. W opracowaniach

zaprezentowano odpowiednio grupę 135 i 88 kobiet leczonych telbivudyną od drugiego lub trzeciego trymestru [31,32].

Doświadczenia związane z użyciem tenofoviru w ciąży, zarówno w pierwszym jak i kolejnych trymestrach, dotyczą zastosowania leku u pacjentek zakażonych wirusem HIV. Na blisko tysiąc zgłoszonych do APR zastosowań w ciąży nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci.

Spośród trzech omawianych analogów do potencjalnego zastosowania w ciąży tenofovir ma najsilniejsze działanie p/wirusowe oraz najlepszą barierę oporności. Pomimo obiektywności co do stosowania analogów nukleoz(t)ydowych w ciąży, w większości opracowań omawiających ten temat autorzy skłaniają się do stosowania takiej formy leczenia [3,6,16,24,28].

Zdania na temat zastosowania immunoglobuliny w powtarzanych iniekcjach u ciężarnej kobiety, aby zapobiec zakażeniu wewnątrzmacicznemu, są podzielone. Postępowanie takie zmniejsza ryzyko zakażenia HBV płodu, ale jednocześnie niesie ze sobą ryzyko powikłań immunologicznych [33].

Podsumowanie

Rutynowe badania wszystkich ciężarnych w kierunku zakażenia HBV jak i zastosowanie profilaktyki czynno-biernej w pierwszych 12 godzinach życia dziecka mają udokumentowaną skuteczność w zapobieganiu zakażeniom wertykalnym. Przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B u ciężarnej pacjentki nie jest zwykle związane ze zwiększonym ryzykiem progresji choroby. Zastosowanie analogów nukleoz(t)ydowych w ciąży powinno być rozważane u matek z wysoką wiramią HBV > 6–7 log IU/ml, aby zapobiec transmisji wewnątrzmacicznej, a u tych z zaawansowaną chorobą wątroby aby uniknąć zaostrzenia choroby czy dekompensacji funkcji narządu. Brak jest jednoznacznych doniesień, aby elektywne cięcie cesarskie w istotny sposób zmniejszało ryzyko przeniesienia zakażenia od matki do dziecka. Według obecnej wiedzy brak jest przeciwwskazań do karmienia naturalnego dzieci HBsAg dodatnich matek, pod warunkiem, że noworodki poddano właściwej profilaktyce czynno-biernej bezpośrednio po porodzie.

Piśmiennictwo:

1. Lok AS, McMahon BJ: Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*, 2009; 50(3): 661–62
2. Maddrey WC: Hepatitis B: An important public health issue. *J Med Virol*, 2000; 61: 362–66
3. Giles ML, Visvanathan K, Lewin SR, Sasadeusz J: Chronic hepatitis B infection and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 2012; 67(1): 37–44
4. Buchanan C, Tran TT: Management of chronic hepatitis B in pregnancy. *Clin Liver Dis*, 2010; 14(3): 495–504
5. The EASL Jury: EASL international consensus conference on hepatitis B. *J Hepatol*, 2003; 38: 533–40
6. Degli Esposti S, Shah D: Hepatitis B in pregnancy: challenges and treatment. *Gastroenterol Clin North Am*, 2011; 40(2): 355–72
7. Tan HH, Lui HF, Chow WC: Chronic hepatitis B virus (HBV) infection in pregnancy. *Hepatol Int*, 2008; 2(3): 370–75
8. Pol S, Corouge M, Fontaine H: Hepatitis B virus infection and pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2011; 35(10): 618–22
9. Singhal A, Kanagala R, Jailil S i wsp.: Chronic HBV with pregnancy: reactivation flare causing fulminant hepatic failure. *Ann Hepatol*, 2011; 10(2): 233–36
10. Dwivedi M, Misra SP, Misra V i wsp.: Seroprevalence of hepatitis B infection during pregnancy and risk of perinatal transmission. *Indian J Gastroenterol*, 2011; 30(2): 66–71
11. Xu DZ, Yan YP, Choi BC i wsp.: Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. *J Med Virol*, 2002; 67(1): 20–26
12. Bai H, Zhang L, Ma L i wsp.: Relationship of hepatitis B virus infection of placental barrier and hepatitis B virus intra-uterine transmission mechanism. *World J Gastroenterol*, 2007; 13(26): 3625–30
13. Sun H, Tang X, Wang B i wsp.: A preliminary study on the molecular evolution of the two routes of intrauterine transmission of HBV. *Arch Virol*, 2012; 157(1): 155–64
14. Zhu YY, Mao YZ, Wu WL i wsp.: Does hepatitis B virus prenatal transmission result in postnatal immunoprophylaxis failure? *Clin Vaccine Immunol*, 2010; 17(12): 1836–41
15. Boot HJ, Hahné S, Cremer J i wsp.: Persistent and transient hepatitis B virus (HBV) infections in children born to HBV-infected mothers despite active and passive vaccination. *J Viral Hepat*, 2010; 17(12): 872–78
16. Yogeswaran K, Fung SK: Chronic hepatitis B in pregnancy: unique challenges and opportunities. *Korean J Hepatol*, 2011; 17(1): 1–8
17. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR i wsp.: An Algorithm for Risk Assessment and Intervention of Mother to Child Transmission of Hepatitis B Virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011; 9 [Epub ahead of print]
18. Lee C, Gong Y, Brok J i wsp.: Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2006; 332(7537): 328–36
19. Yogeswaran K, Fung SK: Chronic hepatitis B in pregnancy: unique challenges and opportunities. *Korean J Hepatol*, 2011; 17(1): 1–8
20. Mele A, Tancredi F, Romanò L i wsp.: Effectiveness of hepatitis B vaccination in babies born to hepatitis B surface antigen-positive mothers in Italy. *J Infect Dis*, 2001; 184(7): 905–8
21. Lee SD, Lo KJ, Tsai YT i wsp.: Role of caesarean section in prevention of mother-infant transmission of hepatitis B virus. *Lancet*, 1988; 2(8615): 833–34
22. Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS: Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus – a systematic review. *Virol J*, 2008; 5: 100
23. World Health Organization: Hepatitis B and breastfeeding. *J Int Assoc Physicians AIDS Care*, 1998; 4(7): 20–21
24. Giles M, Visvanathan K, Sasadeusz J: Antiviral therapy for hepatitis B infection during pregnancy and breastfeeding. *Antivir Ther*, 2011; 16(5): 621–28
25. Shi Z, Yang Y, Wang H i wsp.: Breastfeeding of newborns by mothers carrying hepatitis B virus: a meta-analysis and systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2011; 165(9): 837–46
26. Petrova M, Kamburov V: Breastfeeding and chronic HBV infection: clinical and social implications. *World J Gastroenterol*, 2010; 16(40): 5042–46
27. Ahn J, Salem SB, Cohen SM: Evaluation and management of hepatitis B in pregnancy: a survey of current practices. *Gastroenterol Hepatol (NY)*, 2010; 6(9): 570–78
28. Bzowej NH: Hepatitis B Therapy in Pregnancy. *Curr Hepat Rep*, 2010; 9(4): 197–204
29. Shi Z, Yang Y, Ma L i wsp.: Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2010; 116(1): 147–59
30. Petersen J: HBV treatment and pregnancy. *J Hepatol*, 2011; 55(6): 1171–73
31. Han GR, Cao MK, Zhao W i wsp.: A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 2011; 55(6): 1215–21
32. Pan CQ, Han GR, Jiang HX i wsp.: Telbivudine Prevents Vertical Transmission from HBeAg-Positive Women With Chronic Hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012; 14 [Epub ahead of print]
33. Immuno Shi Z, Li X, Ma L, Yang Y: Hepatitis B immunoglobulin injection in pregnancy to interrupt hepatitis B virus mother-to-child transmission – a meta-analysis. *Int J Infect Dis*, 2010; 14(7): e622–34

Znaczenie witaminy D w zakażeniu wirusem zapalenia wątroby typu C

The role of vitamin D in hepatitis C virus infection

Dariusz Bielec, Krzysztof Tomasiewicz, Marta Markiewicz-Zięba

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Lublin, Polska

Summary: In adults, vitamin D deficiency can cause or exacerbate osteoporosis and induce osteomalacia, but there are evidences for its association with elevated risks of cardiovascular disease, malignancies and impaired survival of the general population. Vitamin D deficiency is universal among patients with chronic liver disease, and at least one-third of them suffer from severe vitamin D deficiency. The risk of vitamin D deficiency is greatly increased in people who are infected with the hepatitis C virus. People living with hepatitis C regardless of the degree of liver damage should have their vitamin D levels checked. In a part of this patients vitamin D supplements should be considered.

Recently, a direct antiviral effect of vitamin D in an *in vitro* infectious virus production system has been demonstrated. It was suggested that vitamin D has a role as a natural antiviral mediator and there is interplay between the hepatic vitamin D endocrine system and HCV.

Vitamin D as a potent immunomodulator may have an impact on virologic response rates of interferon-based treatment of chronic HCV. Recent results of a number of studies confirm the benefit of adding vitamin D to conventional antiviral therapy in patients with chronic HCV infection.

Słowa kluczowe: witamina D • wirus zapalenia wątroby typu C • przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C • zwłóknienie • leczenie

Key words: vitamin D • hepatitis C virus • chronic hepatitis C • fibrosis • treatment

Adres do korespondencji: Dariusz Bielec, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul. Staszica 16, 20-081 Lublin, Polska, e-mail: darek.bielec@tlen.pl

Wstępne wiadomości dotyczące witaminy D

Witamina D (wit. D) została odkryta, a następnie zsyntetyzowana w początku XX wieku. Nazwa ta obejmuje grupę związków chemicznych o podobnej budowie i aktywności przeciwwkrzywicznej. U człowieka silniejsze działanie wykazuje witamina D₃ (wit. D₃, cholekalcyferol), słabsze – witamina D₂ (wit. D₂, ergokalcyferol) [1–3].

Wit. D₃ powstaje w skórze z 7-dehydrocholesterolu w wyniku reakcji fotochemicznej wywołanej promieniowaniem ultrafioletowym o długości fali 290–315 nm zawartym w świetle słonecznym, a także dostarczana jest z pokarmem. Źródłem wit. D₂ są produkty pochodzenia roślinnego [1,3].

Po przedostaniu się do krwi wit. D łączy się z białkiem wiążącym (VDBP, vitamin D binding protein), a następnie

transportowana jest do wątroby, gdzie ulega hydroksylacji w pozycji 25. Reakcję tę katalizują cztery 25-hydroksylazy: CYP2R1, CYP27A1, CYP3A4, CYP2J3/2, z których CYP2R1 wykazuje największe powinowactwo do substratu. Powstała 25-hydroksywitamina D (25-(OH)D, kalcydiol) podlega kolejnej hydroksylacji w nerce przez 1 α -hydroksylazę (CYP27B1), co doprowadza do powstania 1 α ,25-dwuhydroksywitaminy D (1 α ,25-(OH)₂D, kalcytriol). O ile wit. D nie wykazuje aktywności biologicznej, a 25-(OH)D – nieznaczną, to 1 α ,25-(OH)₂D stanowi czynną formę o aktywności nawet 1000-krotnie wyższej od swojego prekursora. Katabolizm wit. D₃ odbywa się przy udziale jednego wielofunkcyjnego enzymu, 24-hydroksylazy (CYP24A1) i powoduje powstanie 24,25-dwuhydroksywitaminy D, kwasu kalcytrionowego lub 1 α ,25-(OH)₂D-26,23-laktonu. Enzymy biorące udział w metabolizowaniu wit. D występują w wielu komórkach organizmu [1,3,4].

Pomimo historycznej nazwy sugerującej przynależność cholekalcyferolu i ergokalcyferolu do grupy witamin, związki te są w rzeczywistości prohormonami steroidowymi, a rola, jaką spełniają w organizmie została nazwana endokrynnym systemem witaminy D. Wit. D regulując aktywność około 3% ludzkiego genomu wykazuje działanie auto-, para- i endokrynnie. Oprócz najwcześniej poznanego wpływu na gospodarkę wapniowo-fosforanową, wzrost i mineralizację kości stwierdzono jej oddziaływanie na gospodarkę węglowodanową, podziały i różnicowanie komórek, onkogenę, mięśnie, mózg, skórę, układ odpornościowy, a także sercowo-naczyniowy [1,3].

W komórkach docelowych wit. D łączy się ze swoim receptorem (VDR, vitamin D receptor), który należy do czynników transkrypcyjnych. Obecność VDR stwierdzono prawie we wszystkich komórkach organizmu. Połączenie z ligandem powoduje fosforylację VDR i uwolnienie korepresorów, a następnie związanie z receptorem retinowym X (RXR, retinoid X receptor) w procesie heterodimeryzacji. Powstały kompleks przyłącza się do elementów odpowiedzi na witaminę D (VDRE, vitamin D response elements) w regionie promotorowym genu, czemu towarzyszy aktywacja acetylotransferazy histonowej, dekondensacja chromatyny i przyłączenie koaktywatorów, co skutkuje inicjacją transkrypcji. W przypadku przyłączenia kompleksu VDR/RXR do nVDRE (negativ vitamin D response elements) następuje wyciszenie ekspresji genu. Oprócz wpływu na genom, wit. D wykazuje również działania niegenomowe, które wynikają ze zmian w przebieżonym transporcie jonów lub aktywacji receptorów błonowych i związanych z nimi wewnątrzkomórkowych szlaków sygnalizacyjnych [1,3].

Stężenie 25-(OH)D w surowicy krwi zostało uznane za najbardziej wiarygodny wskaźnik zasobów wit. D w organizmie [5,6]. Zgodnie z rekomendacjami *Endocrine Society* z 2011 roku za dolną granicę prawidłowego surowiczego stężenia 25-(OH)D uznano 30 ng/ml (75 nmol/L), gdyż powyżej tej wartości wchłanianie wapnia w jelicie osiąga swoje maksimum, a wydzielanie parathormonu jest najniższe [6]. Próg ten został zaakceptowany również w zaleceniach *International Osteoporosis Foundation*, a także *Osteoporosis Canada* z 2010 roku [7,8]. Wcześniejsze rekomendacje uznawały za prawidłowe niższe stężenia 25-(OH)D w surowicy krwi [9]. Warto zauważyć, że powyższa norma została wyznaczona na podstawie wpływu wit. D na gospodarkę wapniowo-fosforanową, a prawidłowy zakres stężeń 25-(OH)D dla innych działań tej witaminy nie jest znany. Stężenia 25-(OH)D zawarte między 21 a 29 ng/ml (52,5–72,5 nmol/L) zostały określone niedostatkiem wit. D (vitamin D insufficiency), a poniżej 20 ng/ml (50 nmol/L) – niedoborem witaminy D (vitamin D deficiency) [6]. Stężenia 25-(OH)D poniżej 10 ng/ml (25 nmol/L) powodują wystąpienie jawnego niedoboru wit. D, który charakteryzuje się osłabieniem siły mięśniowej, bólami kostnymi i zwiększoną skłonnością do złamań [5].

Niedobór witaminy D w chorobach wątroby

Badania przeprowadzone w drugiej połowie XX wieku wykazały obniżenie stężenia vit. D i 25-(OH)D w surowicy krwi pacjentów z przewlekłymi cholestatycznymi chorobami wątroby (pierwotną marskością żółciową, pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych). Przyczyną tego zjawiska jest zaburzenie wchłaniania wit. D w przewodzie pokarmowym spowodowane niedoborem kwasów żółciowych

i przerwanie jej jelitowo-wątrobowego krążenia. Dodatkowo czynnikami nasilającym zaburzenia gospodarki wit. D u tych chorych jest stosowanie cholestyraminy [10–12].

W drugiej połowie XX wieku zostały opublikowane również pierwsze prace, w których badano stężenie wit. D i jej metabolitów w surowicy krwi chorych na przewlekłe miażdżowe choroby wątroby. Dostarczyły one sprzecznych wyników. Przykładowo, Jung i wsp. nie stwierdzili istotnego obniżenia stężenia 25-(OH)D w surowicy krwi pacjentów z alkoholową marskością wątroby w porównaniu z grupą kontrolną, podczas gdy Gallego-Rojo i wsp. wykazali taki związek u chorych z marskością wątroby powstałą na podłożu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) albo wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), którzy należeli do klasy B lub C w skali Child-Pugh [13,14]. Prace powstałe w ostatnich latach w przeważającej większości potwierdzają występowanie niedoboru wit. D u chorych z przewlekłymi, miażdżowymi chorobami wątroby. George i wsp. badając grupę 72 chorych z marskością wątroby spowodowaną alkoholizmem, zakażeniem HBV lub HCV stwierdzili występowanie niedoboru wit. D u 92% osób [15]. Badanie przeprowadzone przez Fischer i wsp. w grupie 100 pacjentów z przewlekłymi miażdżowymi chorobami wątroby (alkoholową chorobą wątroby, autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, hemochromatozą, niealkoholową tłuszczeniową chorobą wątroby, wirusowym zapaleniem wątroby typu B, wirusowym zapaleniem wątroby typu C) wykazało niedostatek wit. D u 23% i jej niedobór u 68% osób. Częstość występowania niedoboru wit. D była istotnie wyższa u chorych z marskością wątroby vs. bez marskości, a stężenie 25-(OH)D w surowicy krwi pacjentów w klasie C według skali Child-Pugh istotnie niższe niż w klasie A (16). Mioliace i wsp. stwierdzili występowanie niedostatku wit. D u 16,7% i jej niedoboru u 51,1% chorych na autoimmunologiczne zapalenie wątroby, przewlekłą chorobę wątroby o nieustalonej przyczynie, wirusowe zapalenie wątroby typu B (wzw B) lub wirusowe zapalenie wątroby typu C (wzw C). Podobnie jak w badaniu Fischer i wsp. wykazane zostało istotnie częstsze występowanie niedoboru wit. D u pacjentów z marskością wątroby vs. bez marskości i istotnie niższe stężenie 25-(OH)D u chorych w klasie B lub C w skali Child-Pugh vs. klasa A [17]. Wśród 118 pacjentów (57 z wzw C bez marskości, 43 z marskością wątroby w przebiegu wzw C, 18 z marskością wątroby bez zakażenia HCV) Artech i wsp. stwierdzili występowanie niedostatku lub niedoboru wit. D u 92,4% osób. W podgrupie chorych na wzw C bez marskości stężenie 25-(OH)D w surowicy krwi wynosiło 20–32 ng/ml u 22,8%, 7–19 ng/ml u 52,6% i <7 ng/ml u 14% osób, a wśród pacjentów z marskością wątroby w przebiegu wzw C odpowiednio: 16,3%, 48,8%, 30,2% [18]. W sprzeczności z powyższym pozostają wyniki badania przeprowadzonego przez Duarte i wsp. wśród 100 pacjentów z wzw C (49 bez marskości i 51 z marskością), które nie wykazało obniżonego stężenia 25-(OH)D w surowicy krwi chorych z wyjątkiem 3 osób z marskością wątroby [19]. Torgher i wsp. stwierdzili występowanie istotnie niższego stężenia 25-(OH)D w surowicy krwi 60 chorych na niealkoholową tłuszczeniową chorobą wątroby w porównaniu z grupą kontrolną [20].

Przyczyny niedoboru wit. D u pacjentów z przewlekłymi, miażdżowymi chorobami wątroby upatrywane są w: (1) ograniczonej ekspozycji na słońce, (2) niedoborze wit. D w diecie i/lub zaburzeniach wchłaniania, zwłaszcza u pacjentów z alkoholową chorobą wątroby, (3) możliwości nadmiernej sekwestracji wit. D w tkance tłuszczowej u osób otyłych, (4)

możliwości zaburzeń 25-hydroksylacji wit. D u chorych z nie-
wydolnością wątroby [10,12,13,21,22].

Wpływ witaminy D na replikację wirusa zapalenia wątroby typu C

Hamowanie replikacji HCV przez wit. D₂ (ale nie wit. D₃) w hodowli komórek raka wątrobowokomórkowego zostało opisane przez Yano i wsp. w pracy opublikowanej w 2007 roku. Autorzy wykazali również, że dodanie wit. D₂ i interferonu alfa (IFN-α) do hodowli powoduje addycyjne hamowanie namnażania wirusa [23]. Dalsze badania prowadzone przez Yano i wsp. doprowadziły do stwierdzenia, że stres oksydacyjny wywołany działaniem wit. D₂ aktywuje kaskadę sygnałową kinazy regulowanej zewnątrzkomórkowo (ERK 1/2, extracellular signal-regulated kinase 1/2), co umożliwia hamowanie replikacji HCV [24].

Gal-Tanamy i wsp. w 2011 roku opisali zmniejszenie replikacji HCV w hodowli raka wątrobowokomórkowego przez wit. D₃ lub 1α,25-(OH)₂D₃ na drodze oddziaływania genomowego. Oba związki powodowały ekspresję genu interferonu beta i genu indukowanego przez interferon białka MxA (Myxovirus resistance protein A) w zakażonych komórkach. Dodanie do hodowli wit. D₃ lub 1α,25-(OH)₂D₃ i IFN-α zmniejszało replikację HCV w sposób synergistyczny [25].

Przeciwwirusowe działanie wit. D może być także spowodowane indukcją ekspresji genu katelicyny lub defensyny β2 w ludzkich keratynocytach, monocytach i neutrofilach [26,27]. Zarówno defensyny, jak i aktywny peptyd LL-37 uwalniane pod wpływem proteazy serynowej z katelicyny, są białkami kationowymi o działaniu bakteriobójczym i mogą oddziaływać elektrostatycznie na osłonki wirusów, jak również blokować ich cykl replikacyjny na etapie fuzji i wnikania do wnętrza komórki [27,28]. Wykazano hamujący wpływ peptydu LL-37 na replikację adenowirusa Ad-19, ludzkiego wirusa niedoboru odporności typu 1, ludzkiego wirusa opryszczki typu 1, wirusa brodawczaka ludzkiego oraz defensyny β2 na namnażanie syncytialnego wirusa oddechowego [27,29].

Wpływ witaminy D na układ odpornościowy

Wit. D jest silnym immunomodulatorem, który powoduje następujące zmiany w układzie odpornościowym:

1. komórki dendrytyczne – przerwanie różnicowania monocytów w kierunku komórek dendrytycznych, zahamowanie dojrzewania komórek dendrytycznych przez zmniejszenie ekspresji cząsteczek MHC klasy II, antygeny CD 40, CD 80, CD 86 i zwiększenie ekspresji receptora ILT3, zmniejszenie produkcji interleukiny 12, zwiększenie wytwarzania interleukiny 10;
2. limfocyty T – zahamowanie proliferacji, zmniejszenie produkcji interferonu gamma (IFN-γ) i interleukiny 2 (IL-2), zwiększenie wytwarzania interleukiny 4, interleukiny 5 i interleukiny 10 (przesunięcie w kierunku cytokin wytwarzanych przez subpopulację Th2 limfocytów T CD4), zahamowanie aktywności limfocytów Th 17, w tym wytwarzania przez nie interleukiny 17, ułatwienie aktywacji limfocytów T o fenotypie Foxp3+;
3. limfocyty B – zahamowanie różnicowania i produkcji immunoglobulin [30–36].

Wpływ wit. D na układ odpornościowy nie wydaje się, przy obecnym stanie wiedzy, sprzyjać eliminacji HCV. Zanik

replikacji tego wirusa związany jest z aktywacją subpopulacji Th1 limfocytów T CD4, wytwarzaniem przez nią IL-2 i IFN-γ oraz aktywacją limfocytów T CD8, zaś utrzymywanie się zakażenia może być częściowo spowodowane przewagą aktywności cytokin wytwarzanych przez subpopulację Th2 [37].

Wpływ witaminy D na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej po leczeniu interferonem alfa z rybawiryną przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

W 2010 roku zostały opublikowane pierwsze prace dotyczące wpływu stężenia wit. D w surowicy krwi na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) po leczeniu IFN-α z rybawiryną przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pwzw C). Abu Mouch i wsp. stwierdzili, że 41,0% chorych z pwzw C zakażonych genotypem 1 uzyskało SVR po leczeniu pegylowanym interferonem alfa (peg-IFN) z rybawiryną (RBV), a dodanie do terapii przeciwwirusowej wit. D w dawce 1000–4000 IU/dobę zwiększyło ten odsetek do 86,0% [38].

Petta i wsp. badając grupę 167 pacjentów z pwzw C zakażonych genotypem 1, leczonych peg-IFN z RBV, w której 41,9% uzyskało SVR, wykryli niedostatek lub niedobór wit. D u 73% chorych. Niskie surowicze stężenie 25-(OH)D okazało się niezależnym, ujemnym czynnikiem predykcyjnym osiągnięcia SVR [39]. Bitteto i wsp. stwierdzili w grupie 42 pacjentów po przeszczepie wątroby z nawrotem pwzw C, leczonych IFN z RBV, z których część otrzymywała wit. D₃, że SVR uzyskało 10% chorych z surowiczym stężeniem 25-(OH)D <10 ng/ml, 30% ze stężeniem >10 ng/ml i <20 ng/ml oraz 50% ze stężeniem >20 ng/ml. W grupie tej surowicze stężenie 25-(OH)D >20 ng/ml okazało się niezależnym czynnikiem predykcyjnym uzyskania SVR, a suplementacja wit. D przy wyjściowym stężeniu 25-(OH)D >20 ng/ml – zmienną niezależnie związaną z SVR [40].

W 2011 roku zostały opublikowane wyniki badań Lange i wsp. prowadzonych w grupie 468 chorych z pwzw C zakażonych genotypem 1, 2 lub 3, którzy byli leczeni peg-IFN z RBV. Głęboki niedobór wit. D (surowicze stężenie 25-(OH)D <10 ng/ml) został wykryty u 25% badanych. Pacjenci zakażeni genotypem 2 lub 3 (ale nie 1) ze współistniejącym głębokim niedoborem wit. D istotnie rzadziej uzyskiwali SVR niż chorzy z surowiczym stężeniem 25-(OH)D ≥10 ng/ml (50% vs. 81%). Surowicze stężenie wit. D okazało się w tej podgrupie niezależnym czynnikiem predykcyjnym osiągnięcia SVR. Autorzy stwierdzili również niezależny od genotypu wpływ polimorfizmu promotora CYP27B1 – 1260C>A (rs10877012) na prawdopodobieństwo uzyskania SVR: 77% dla genotypu AA, 65% dla AC i 42% dla CC (41). Bitteto i wsp. badając wpływ niedoboru wit. D i polimorfizmu genu interleukiny 28B (rs12979860 C/T) na prawdopodobieństwo uzyskania SVR po leczeniu peg-IFN z RBV u 211 chorych z pwzw C, stwierdzili niedobór wit. D u 46,4% osób, a surowicze stężenie 25-(OH)D okazało się niezależnym czynnikiem predykcyjnym osiągnięcia SVR wśród chorych zakażonych genotypem 1, 4 lub 5. Gdy w analizie danych uzyskanych od pacjentów tej podgrupy uwzględniono łącznie oznaczenie stężenia wit. D i polimorfizmu genu interleukiny 28B, okazało się, że SVR uzyskało 85,7% osób z surowiczym stężeniem 25-(OH)D >20 ng/ml i genotypem CC, 54,5% z 25-(OH)D <20 ng/ml i genotypem CC, 36,8% z 25-(OH)D >20 ng/ml i genotypem CT lub TT, 22,5%

z 25-(OH)D ≤ 20 ng/ml i genotypem CT lub TT, a łączne oznaczenie tych dwóch zmiennych okazało się niezależnym czynnikiem predykcyjnym osiągnięcia SVR [42]. W tym samym roku Terrier i wsp. stwierdzili brak wpływu surowiczego stężenia 25-(OH)D na prawdopodobieństwo uzyskania SVR u chorych z zakażeniem HCV i HIV [43].

Związek witaminy D z włóknieniem wątroby w przebiegu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

Opublikowane w ostatnich latach prace wskazują na istnienie związku między niedoborem wit. D a rozwojem włóknienia wątroby w przebiegu pzw C. Petta i wsp. stwierdzili w grupie 197 chorych z pzw C zakażonych genotypem 1, że niskie surowicze stężenie 25-(OH)D jest niezależnie związane z zaawansowanym włóknieniem wątroby (F3-F4 w skali Scheuera) (39). Istotnie częstsze występowanie niedoboru wit. D u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wątroby (F2-F4 w skali Metavir) w porównaniu z pacjentami z brakiem lub mniej nasilonym włóknieniem (F0-F1) zostało opisane przez Lange i wsp. w grupie 427 chorych z pzw C (41). Baur i wsp. stwierdzili u 251 pacjentów zakażonych HCV, że trypunktowy haplotyp bAt[CCA] tworzony przez polimorfizmy Apal (rs7975232), BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236) w genie receptora wit. D i niskie osoczowe stężenie 25-(OH)D są istotnie związane z postępem włóknienia wątroby. Łączna analiza obu tych zmiennych ujawniła wysoce istotny, addycyjny wpływ nosicielstwa haplotypu bAt[CCA] i niedoboru wit. D na progresję włóknienia [44]. U pacjentów zakażonych HCV i HIV wykryto ujemną korelację między surowiczym stężeniem 25-(OH)D a zaawansowaniem włóknienia wątroby ocenianego w skali Metavir lub za pomocą FibroTestu. Niskie stężenie 25-(OH)D było niezależnie związane z zaawansowanym włóknieniem (F3-F4 w skali Metavir). Pomimo przeprowadzonych badań nie zostało ustalone, czy niedobór wit. D jest jedną z przyczyn, czy skutkiem włóknienia wątroby w przebiegu pzw C.

U chorych z pzw C wykryto także związek między stężeniem białka wiążącego wit. D a zaawansowaniem włóknienia wątroby. Ho i wsp. stwierdzili istotnie wyższe stężenie VDBP w surowicy krwi osób z brakiem/rozpoczynającym się włóknieniem (F0/F1 w skali Metavir) w porównaniu z pacjentami z zaawansowanym włóknieniem (F2-F4) [45].

Niskie surowicze stężenie 25-(OH)D okazało się także niezależnym czynnikiem prognostycznym włóknienia wątroby u chorych z niealkoholową tłuszczeniową chorobą wątroby [20].

Dotychczas zostały opublikowane nieliczne prace doświadczalne, których celem było wyjaśnienie wpływu wit. D na włóknienie.

W badaniu *in vitro* stwierdzono, że 1,25-(OH)₂D₃ hamuje proliferację fibroblastów skóry i zwiększa wytwarzanie przez nie kolagenu typu I i typu III (46). W wielopotencjalnych komórkach mezenchymalnych poddanych działaniu 5'-azacytydyny w celu wywołania fenotypu profibrotycznego, 1,25-(OH)₂D powoduje: (1) zmniejszenie wytwarzania czynników o działaniu profibrotycznym – transformującego czynnika wzrostu $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) i inhibitora aktywatora plazminogenu, (2) zmniejszenie ekspresji genów prokolagenu typu I, II, III, IV, VI, X, XI, XIV, (3) zwiększenie ekspresji genów

białka morfogenetycznego kości 7, folistatyny i metaloproteinazy macierzy 8, które wykazują działanie antyfibrotyczne [47]. Pod wpływem 1,25-(OH)₂D₃ następuje zmniejszenie profibrotycznego działania TGF- $\beta 1$ na fibroblasty płuc – zahamowaniu ulega ich proliferacja, wytwarzanie i polimeryzacja α -aktyny mięśni gładkich, a także produkcja fibronektyny i kolagenu. 1,25-(OH)₂D₃ przeciwdziała również indukowanemu przez TGF- $\beta 1$ przekształceniu komórek nabłonkowych płuc w miofibroblasty [48]. W badaniu na modelu zwierzęcym fototerapia i związany z nią wzrost stężenia wit. D w surowicy krwi istotnie zmniejszały ekspresję genu TGF- $\beta 1$ w komórkach gwiaździstych tłuszczonej wątroby [49].

Istotną rolę w patogenezie włóknienia w przebiegu pzw C odgrywają metaloproteinazy macierzy (MMP, matrix metalloproteinase) i ich tkankowe inhibitory (TIMP, tissue inhibitor of metalloproteinases) [50–52]. Timms i wsp. stwierdzili, że surowicze stężenie wit. D jest niezależnym czynnikiem determinującym stężenie metaloproteinazy macierzy 9 (MMP-9) w osoczu, a zastosowanie wit. D u osób z jej niedoborem istotnie zmniejsza osoczowe stężenie MMP-9, metaloproteinazy macierzy 2 i tkankowego inhibitora metaloproteinaz 2 (TIMP-2) [53]. W badaniu *in vitro* dodanie wit. D do hodowli komórek raka sutka powodowało obniżenie aktywności MMP-9 i zwiększenie aktywności tkankowego inhibitora metaloproteinaz 1 i TIMP-2 [54].

Apoptoza hepatocytów jest jednym z czynników profibrotycznych. Pochłonięcie ciałek apoptotycznych przez komórki gwiaździste doprowadza w nich do wzrostu mRNA TGF- $\beta 1$, kolagenu typu $\alpha 1$ (I) i α -aktyny mięśni gładkich [55]. W badaniu na modelu zwierzęcym Zhang i wsp. stwierdzili, że 1 α ,25-(OH)₂D hamuje apoptozę hepatocytów przez zwiększenie wytwarzania białka Bcl-2 i Bcl-xL oraz zmniejszenie produkcji białka Bax, kaspazy 3 i ekspresji ligandu receptora Fas [56].

Profilaktyka i leczenie niedoboru witaminy D

W rekomendacjach *Endocrine Society* z 2011 roku chorzy z niewydolnością wątroby zostali uwzględnieni w grupie osób zagrożonych niedoborem wit. D i zalecono im okresową kontrolę surowiczego stężenia 25-(OH)D [6].

Profilaktyka niedoboru wit. D zgodnie z powyższymi zaleceniami powinna być prowadzona za pomocą wit. D₂ lub D₃ podawanej w następujących dawkach:

- dzieci w wieku 0–1 roku przynajmniej 400 IU/dobę, dzieci i młodzież 1–18 lat przynajmniej 600 IU/dobę; uzyskanie surowiczego stężenia 25-(OH)D > 30 ng/ml może wymagać podawania co najmniej 1000 IU/dobę;
- dorośli w wieku 19–50 lat przynajmniej 600 IU/dobę; uzyskanie surowiczego stężenia 25-(OH)D > 30 ng/ml może wymagać większych dawek (1500–2000 IU/dobę);
- dorośli w wieku 50–70 lat i powyżej 70 lat przynajmniej 600 i 800 IU/dobę odpowiednio; uzyskanie surowiczego stężenia 25-(OH)D > 30 ng/ml może wymagać większych dawek (1500–2000 IU/dobę).

Dzieci i dorośli otyli, leczeni niektórymi lekami przeciwpadaczkowymi, glikokortykoidami, lekami przeciwgrzybiczymi takimi jak ketokonazol lub lekami antyretrowirusowymi powinni otrzymywać 2–3 razy większe profilaktyczne dawki wit. D [6].

W leczeniu niedoboru wit. D zalecane jest stosowanie wit. D₂ lub D₃ w dawkach:

- dzieci w wieku 0–1 roku 2000 IU/dobę lub 50000 IU w jednej dawce/tydzień przez 6 tygodni do uzyskania surowiczego stężenia 25-(OH)D >30 ng/ml, następnie leczenie podtrzymujące 400–1000 IU/dobę;
- dzieci i młodzież w wieku 1–18 lat 2000 IU/dobę lub 50000 IU w jednej dawce/tydzień przez przynajmniej 6 tygodni do uzyskania surowiczego stężenia 25-(OH)D >30 ng/ml, następnie leczenie podtrzymujące 600–1000 IU/dobę;
- dorośli 6000 IU/dobę lub 50000 IU w jednej dawce/tydzień przez 8 tygodni do uzyskania surowiczego stężenia 25-(OH)D >30 ng/ml, następnie leczenie podtrzymujące 1500–2000 IU/dobę.

U pacjentów otyłych, z zaburzeniami wchłaniania lub przyjmujących leki wpływające na metabolizm wit. D sugerowane jest stosowanie w leczeniu 2–3 razy większych dawek wit.

D (przynajmniej 6000–10000 IU/dobę) aż do uzyskania surowiczego stężenia 25-(OH)D >30 ng/ml, następnie dawki podtrzymujące 3000–6000 IU/dobę [6].

Wnioski

1. Niedobór wit. D występuje powszechnie u chorych z przewlekłymi cholestatycznymi lub mięszkowymi chorobami wątroby.
2. Wit. D hamuje replikację HCV w hodowlach komórkowych.
3. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań wskazują, że niedobór wit. D zmniejsza prawdopodobieństwo uzyskania SVR po leczeniu IFN- α z RBV chorych na pzw C. Dodanie wit. D do terapii przeciwwirusowej zwiększa u tych pacjentów częstość uzyskiwania SVR.
4. Wpływ wit. D na włóknienie wątroby u chorych z pzw C wymaga dalszych badań.

Piśmiennictwo:

1. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L i wsp.: Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine Reviews*, 2008; 29: 726–76
2. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP: Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89: 5387–91
3. Tukaj C: Właściwy poziom witaminy D warunkiem zachowania zdrowia. *Postępy Hig Med Dosw*, 2008; 62: 502–10
4. Prosser DE, Jones G: Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci*, 2004; 29: 664–73
5. Rosen CJ: Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*, 2011; 364: 248–54
6. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA i wsp.: Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; 96: 1911–30
7. Hanley DA, Cranney A, Jones G i wsp.: Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ*, 2010; 182: E610–18
8. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P i wsp.: IOF position statement: vitamin D recommendations for older adult. *Osteoporos Int*, 2010; 21: 1151–54
9. Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ i wsp.: 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007; 103: 204–5
10. Compston JE: Hepatic osteodystrophy: vitamin D metabolism in patients with liver disease. *Gut*, 1986; 27: 1073–90
11. Skinner RK, Long RG, Sherlock S, Wills MR: 25-hydroxylation of vitamin D in primary biliary cirrhosis. *Lancet*, 1977; 1: 720–21
12. Lim LY, Chalasani N: Vitamin D deficiency in patients with chronic liver disease and cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep*, 2012; 14: 67–73
13. Jung RT, Davie M, Hunter JO i wsp.: Abnormal vitamin D metabolism in cirrhosis. *Gut*, 1978; 19: 290–93
14. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Muñoz-Torres M i wsp.: Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology*, 1998; 28: 695–99
15. George J, Ganesh HK, Acharya S i wsp.: Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*, 2009; 15: 3516–22
16. Fischer L, Fischer A: Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007; 5: 513–20
17. Miroliaee A, Nasiri-Toosi M, Khalilzadeh O i wsp.: Disturbances of parathyroid hormone-vitamin D axis in non-cholestatic chronic liver disease: a cross-sectional study. *Hepatol Int*, 2010; 4: 634–40
18. Arreh J, Narra S, Nair S: Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci*, 2010; 55: 2624–28
19. Duarte MPC, Farias MLF, Coelho HSM i wsp.: Calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis and metabolic bone disease in chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*, 2001; 16: 1022–27
20. Targher G, Bertolini L, Scala L i wsp.: Associations between serum 25-hydroxyvitamin D₃ concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2007; 17: 517–24
21. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC i wsp.: Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*, 2000; 72: 690–93
22. Mawer EB, Klass HJ, Warnes TV, Berry JL: Metabolism of vitamin D in patients with primary biliary cirrhosis and alcoholic liver disease [Abstract]. *Clin Sci (Lond)*, 1985; 69: 561–70
23. Yano M, Ikeda M, Abe K i wsp.: Comprehensive analysis of the effects of ordinary nutrients on hepatitis C virus RNA replication in cell culture. *Anticancer Agents Chemother*, 2007; 51: 2016–27
24. Yano M, Ikeda M, Abe K i wsp.: Oxidative stress induces anti-hepatitis C virus status via the activation of extracellular signal-regulated kinase. *Hepatology*, 2009; 50: 678–88
25. Gal-Tanamy M, Bachmetov L, Ravid A i wsp.: Vitamin D: an innate antiviral agent suppressing hepatitis C virus in human hepatocytes. *Hepatology*, 2011; 54: 1570–79
26. Wang T-T, Nestel FP, Bourdeaux V i wsp.: Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol*, 2004; 173: 2909–12
27. Beard JA, Bearden A, Striker R: Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol*, 2011; 50: 194–200
28. Leikina E, Delanoe-Ayari H, Melikov K i wsp.: Carbohydrate-binding molecules inhibit viral fusion and entry by crosslinking membrane glycoproteins. *Nat Immunol*, 2005; 6: 995–1001
29. Bergman P, Walter-Jallow L, Broliden K i wsp.: The antimicrobial peptide LL-37 inhibits HIV-1 replication. *Curr HIV Res*, 2007; 5: 410–15
30. Kamen DL, Tangpricha V: Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate autoimmunity. *J Mol Med*, 2010; 88: 441–50
31. Gynther P, Toropainen S, Matilainen JM i wsp.: Mechanism of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃-dependent repression of interleukin-12B. *Biochim Biophys Acta*, 2011; 1813: 810–18
32. Baeke F, Korf H, Overbergh L i wsp.: Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010; 121: 221–27
33. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL: Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr*, 1995; 125(Suppl.6): 1704S–8S
34. Bhalla AK, Amento EP, Serog B, Glimcher LH: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits antigen-induced T cell activation. *J Immunol*, 1984; 133: 1748–54
35. Chen S, Sims GP, Chen XX i wsp.: Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *J Immunol*, 2007; 179: 1634–47
36. Chen W-C, Vayuvegula B, Gupta S: 1,25-dihydroxyvitamin D₃-mediated inhibition of human B cell differentiation. *Clin Exp Immunol*, 1987; 69: 639–46

37. Halota W, Pawłowska M (red.): *Wirusowe zapalenie wątroby typu C. Monografia dla studentów i lekarzy*. Poznań, Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2009
38. Abu Mouch S, Fireman Z, Jarchovsky J, Assy N: Vitamin D supplement improves SVR in chronic hepatitis C (genotype 1) naïve patients treated with peg interferon and ribavirin. *J Hepatol*, 2010; 52(Suppl.1): S26
39. Petta S, Cammà C, Scazzone C i wsp.: Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2010; 51: 1158–67
40. Bitetto D, Fabris C, Fornasiere E i wsp.: Vitamin D supplementation improves response to antiviral treatment for recurrent hepatitis C. *Transplant Int*, 2011; 24: 43–50
41. Lange CM, Bojunga J, Ramos-Lopez E i wsp.: Vitamin D deficiency and a CYP27B1–1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. *J Hepatol*, 2011; 54: 887–93
42. Bitetto D, Fattovich G, Fabris C i wsp.: Complementary role of vitamin D deficiency and the interleukin-28B rs12979860 C/T polymorphism in predicting antiviral response in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2011; 53: 1118–26
43. Terrier B, Carrat F, Geri G i wsp.: Low 25-OH vitamin D serum levels correlate with severe fibrosis in HIV-HCV co-infected patients with chronic hepatitis. *J Hepatol*, 2011; 55: 756–61
44. Baur K, Mertens JC, Schmitt J i wsp.: Combined effect of 25-OH vitamin D plasma levels and genetic vitamin D receptor (NR 1 | 1) variants on fibrosis progression rate in HCV patients [Abstract]. *Liver Int*, 2011 [Epub ahead of print]
45. Ho A-S, Cheng C-C, Lee S-C i wsp.: Novel biomarkers predict liver fibrosis in hepatitis C patients: alpha 2 macroglobulin, vitamin D binding protein and apolipoprotein AI. *J Biomed Sci*, 2010; 17: 58
46. Dobak J, Grzybowski J, Liu FT i wsp.: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ increases collagen production in dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci*, 1994; 8: 18–24
47. Artaza JN, Norris KC: Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells. *J Endocrinol*, 2009; 200: 207–21
48. Ramirez AM, Wongtrakool C, Welch T i wsp.: Vitamin D inhibition of pro-fibrotic effects of transforming growth factor β 1 in lung fibroblasts and epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010; 118: 142–50
49. Nakano T, Cheng Y-F, Lai C-Y i wsp.: Impact of artificial sunlight therapy on the progress of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *J Hepatol*, 2011; 55: 415–25
50. Shuppan D, Krebs A, Bauer M, Hahn EG: Hepatitis C and liver fibrosis. *Cell Death Differ*, 2003; 10(Suppl.1): S59–67
51. Lichtinghagen R, Bahr MJ, Wehmeier M i wsp.: Expression and coordinated of matrix metalloproteinases in chronic hepatitis C and hepatitis C virus-induced liver cirrhosis. *Clin Sci*, 2003; 105: 373–82
52. Hemmann S, Graf J, Roderfeld M, Roeb E: Expression of MMPs and TIMPs in liver fibrosis – a systematic review with special emphasis on anti-fibrotic strategies. *J Hepatol*, 2007; 46: 955–75
53. Timms PM, Mannan N, Hitman GA i wsp.: Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM*, 2002; 95: 787–96
54. Koli K, Keski-Oja J: 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and its analogues down-regulate cell invasion-associated proteases in cultured malignant cells. *Cell Growth Differ*, 2000; 11: 221–29
55. Canbay A, Taimr P, Torok N i wsp.: Apoptotic body engulfment by a human stellate cell line is profibrogenic. *Lab Invest*, 2003; 83: 655–63
56. Zhang A, Wang Y, Xie H, Zheng S: Calcitriol inhibits hepatocyte apoptosis in rat allograft by regulating apoptosis-associated genes. *Int Immunopharmacol*, 2007; 7: 1122–28

Przekazywanie wirusa HCV z matki na dziecko

Mother to child transmission of HCV

Kazimierz Madaliński, Paulina Godzik, Agnieszka Kołakowska,
Marcin Komorowski, Joanna Cielecka-Kuszyk

Zakład Wirusologii, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład
Higieny, Warszawa, Polska

Summary: The main factor of vertical transmission from mother to child is the level of HCV viremia in the mother's circulation. The risk of child infection increases with the higher level of viral RNA. Similarly, important factor is the HIV co-infection. The odd's ratio (the numerical factor of vertical transmission by mothers infected by two viruses compared to mothers infected by HCV only) was 1.9. Thus, the risk factor of perinatal HCV transmission in double infection HCV/HIV was growing up to 90%. The occurrence of genotype 1 and 3 increases viral transmission. The HLA concordance between mother and child increases the possibility of child infection. Girls were twice as likely to be infected as boys. The time of the rupture of membranes and the prolonged onset of labor can increase the risk of vertical HCV transmission. Mode of delivery (elective cesarean section vs. natural delivery) and breast feeding are discussed as the risk factors of HCV transmission from mother to child.

Słowa kluczowe: zakażenie HCV ciężarnych • koinfekcja HIV • transmisja wertykalna • czynniki ryzyka

Key words: maternal HCV infection • HIV co-infection • vertical transmission • risk factors

Adres do korespondencji: Kazimierz Madaliński, Zakład Wirusologii, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa, Polska, e-mail: kmadalinski@pzh.gov.pl

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia na świecie jest aż 170–180 mln osób zakażonych wirusem zapalenia wątroby C, co stanowi około 3% populacji. Częstość występowania przeciwciał przeciwko HCV (anty-HCV) u kobiet ciężarnych w Europie wynosi od 0,1% do 2,5%, ale w niektórych endemicznych rejonach świata może być wyższa. Odsetek kobiet z anty-HCV(+), u których wykrywa się aktywne zakażenie (obecność RNA wirusowego w surowicy) wynosi 60–70% [1]. Ryzyko przeniesienia wirusa HCV z matki na dziecko (zakażenie wertykalne, odmatczyne) wynosi od 3–15% [2]. W badaniach przeprowadzonych przez European Pediatric Hepatitis C Virus Network (EPHN) ryzyko transmisji wirusa HCV z matki na dziecko ocenione zostało na poziomie 6,2%. Badania te dotyczyły zakażenia dzieci matek anty-HCV(+), niezależnie od obecności wirerii HCV i obejmowały 1479 par matka-dziecko. Zostały przeprowadzone w 33 europejskich ośrodkach z Włoch, Hiszpanii, Niemiec, Irlandii, Anglii, Norwegii oraz Szwecji [3].

W Polsce badania epidemiologiczne u 544 kobiet ciężarnych z województwa mazowieckiego przeprowadzono w II Katedrze Położnictwa i Ginekologii w Klinice Chorób Zakaźnych Dzieci Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Na podstawie tych przesiewowych badań oszacowano częstość występowania przeciwciał anty-HCV u kobiet ciężarnych na 2,02% [4]. Natomiast na podstawie danych odnoszących się do dzieci urodzonych przez matki z wiremii

HCV [HCV-RNA(+)] stwierdzono, iż zakażenie wertykalne dotyczyło 14,1% niemowląt (26/184) [5].

Wytyczne EPHN sugerują rozpoznanie zakażenia wertykalnego na podstawie dwukrotnego wykrycia HCV-RNA metodą RT-PCR w 1. roku życia lub/i stwierdzenia obecności przeciwciał anty-HCV powyżej 18. m-ca życia dziecka [3].

Obecnie uważa się, iż zakażenia wertykalne wirusem zapalenia wątroby C, stanowią najczęstszą przyczynę infekcji noworodków tym wirusem. Wśród wielu autorów przeważa pogląd, że transmisja wirusa HCV z matki na dziecko dokonuje się wewnątrzmacicznie, ze szczególnym uwzględnieniem okresu okołoporodowego, a także w trakcie samego porodu, podczas którego może dojść do bezpośredniego kontaktu uszkodzonych powłok skórnych dziecka z krwią zakażonej matki [6–8]. Okres okołoporodowy obejmuje 2 ostatnie tygodnie ciąży, gdy następuje zmniejszenie szczelności bariery łożyskowej [6]. Łożysko, powstające ok. 12. tyg. ciąży, jest narządem, przez który organizm matki utrzymuje, odżywia i zapewnia wymianę substancji między matką a płodem. W związku z taką funkcją, łożysko ma określoną przepuszczalność – małe cząsteczki związane z metabolizmem, jak tlen, dwutlenek węgla, glukoza, mocznik itp., przechodzą swobodnie przez barierę łożyska. Przechodzą także niektóre białka, np. albumina i immunoglobulina G (przez receptor Fc), natomiast największa z immunoglobulin – IgM jest pozbawiona tej zdolności.

Z kolejnych makrocząsteczek – drobnoustrojów, wiadomo, że następujące wirusy mogą być przekazywane z matki do płodu: ospy, opryszczki, odry, różyczki, wirusy grupy herpes, w tym CMV, parwirus B19, VZV oraz HIV [9]. Szereg dodatkowych czynników, w tym środowiskowych (pokarmowych), a przede wszystkim uszkodzeń mechanicznych, może wpłynąć na zwiększoną przepuszczalność łożyska.

Mimo licznych badań prowadzonych nad transmisją HCV wciąż nie udało się poznać mechanizmu przenoszenia wirusa, a jedynie określić czynniki zwiększające ryzyko występowania zakażeń wertykalnych. Hurtado i wsp. podkreślają znaczenie układu immunologicznego matki jako czynnika chroniącego przed zakażeniem wertykalnym płodu. Bariere immunologiczną zapobiegającą zakażeniom wertykalnym stanowią komórki immunologicznie kompetentne łożyska, doczesnej i krwi pępowinowej, w tym komórki jednojądrzaste, tj. makrofagi, limfocyty T i komórki NK, produkujące IFN α i TNF α . W przypadku okołoporodowego zakażenia HCV stwierdza się zmniejszoną ilość komórek prezentujących antygen (DC), produkujących interferony oraz zmniejszoną aktywację komórek NKT z obniżoną ekspresją fenotypową CD69, TRAIL i NKp44. Zmniejszona cytotoksyczność komórek NKT zwiększa ryzyko zakażenia wertykalnego dziecka [10]. Jednocześnie u noworodków stwierdza się supresję aktywacji limfocytów T pomocniczych i cytotoksycznych oraz brak produkcji anty-HCV IgM [11].

Powszechnie uznanym czynnikiem ryzyka, który ma bezpośredni wpływ na transmisję wertykalną wirusa HCV jest poziom wirēmii matki. Ryzyko zakażenia dziecka zwiększa się wraz ze wzrostem ilości wirusowego RNA wykrytego w surowicy zakażonej kobiety. Szacuje się, że wirēmia powyżej 10^5 – 10^6 IU/ml kilkakrotnie zwiększa prawdopodobieństwo pionowego przeniesienia wirusa C. Jednocześnie nie określono takiego poziomu wirēmii, poniżej którego nie istnieje ryzyko zakażenia wertykalnego dziecka [12,13]. Należy podkreślić, że opisywane są również przypadki dzieci zakażonych wertykalnie od matek anty – HCV (+), u których nie stwierdzano wirēmii w czasie ciąży, pomimo regularnych prób wykrycia HCV RNA metodą PCR [3].

Ostre wirusowe zapalenie wątroby C, ze wzrostem wskaźników biochemicznych oraz współistniejąca infekcja wirusem HIV mogą prowadzić do podwyższenia ilości HCV RNA wykrywanego w surowicy matki. Obydwa wymienione czynniki uważane są za predysponujące do wertykalnej transmisji HCV [12–14]. Wykazano, że ryzyko przeniesienia wirusa HCV na dziecko przez matki HCV/HIV dodatnie jest wyraźnie większe niż przez matki tylko HCV dodatnie [15]. W przypadku koinfekcji HIV może ono wzrastać nawet do 36% [2]. Metaanaliza 10 badań, w których grupa badana wynosiła co najmniej 50 matek HCV/HIV(+) i obejmowała taką samą liczbę matek tylko HCV(+), określiła współczynnik OR (iloraz szans przekazania wirusa HCV przez matki podwójnie zakażone w stosunku do matek zakażonych jednym wirusem) jako 1,9. Oznacza to, iż kobiety o podwójnej infekcji HCV/HIV przenoszą zakażenie na dziecko z częstością o 90% wyższą w stosunku do kobiet zakażonych tylko HCV [15]. Współczynnik ten osiągnął wartość nawet 5,8 w badaniach przeprowadzonych w Tajlandii [16].

Istotnym źródłem zakażeń wertykalnych mogą być komórki jednojądrzaste krwi obwodowej (PBMK – Peripheral Blood Mononuclear Cells), gdzie namnażają się zarówno HCV, jak

i HIV. Azzari i wsp. opisali korelację pomiędzy obecnością HCV RNA w PBMK zakażonych matek, a potwierdzeniem transmisji pionowej u noworodków. Zależność ta była szczególnie duża w przypadku kobiet zażywających w przeszłości narkotyki dożylnie, co może świadczyć o pośrednim wpływie tego czynnika na przenoszenie zakażenia HCV z matki na dziecko. Zdaniem autorów zakażenia komórek PBMK u matek, które w przeszłości przyjmowały narkotyki dożylnie mogą być konsekwencją dysfunkcji układu immunologicznego [17]. Obecność wirusów w PBMK jest ważnym elementem zakażeń ukrytych, kiedy nie wykrywa się wirēmii w surowicy [18,19].

Kolejnym czynnikiem uznawanym za zwiększający możliwość zakażeń wertykalnych jest typ genetyczny wirusa C zapalenia wątroby. Dostępne dane wskazują, że najłatwiej transmisji ulegają genotypy 1b oraz 3a [8]. Występowanie genotypu 2 związane jest natomiast ze zmniejszonym ryzykiem zakażenia wertykalnego [20]. Prawdopodobnie wzrost ryzyka pionowego przeniesienia HCV może być również związany z zakażeniem kilkoma różnymi genotypami wirusa jednocześnie (zakażenia mieszane) [6]. W badaniach prowadzonych na osobach zakażonych HCV zwraca się także uwagę na czynniki genetyczne i korelację pomiędzy układem HLA, a eliminacją lub przetrwaniem infekcji wirusowej. Niektóre antygeny z układu HLA-DR (DR4, DR11, DR12, DR13, DR16) ułatwiają prezentację epitopów HCV limfocytom T i w ten sposób przyczyniają się do eliminacji wirusa [21]. Obecność allelu HLA-DRB1*04 u matek zakażonych HCV stwierdzano znacznie częściej w sytuacji, kiedy występował niski poziom wirēmii i nie dochodziło do zakażenia wertykalnego. Obecność allelu HLA-DRB1*10 zarówno u matki jak i u dziecka wiązało się z przetrwaniem wirusa i przewlekłym zapaleniem wątroby. Występowanie jednakowych alleli układu HLA-DR u matki i u dziecka zwiększa ryzyko zakażenia wertykalnego, ponieważ ułatwia ucieczkę wirusa przed prezentacją antygenową i odpowiedzią immunologiczną [20].

Badania EPHN przeprowadzone na 1479 parach matka-dziecko wykazały, że istnieje również statystyczna zależność pomiędzy płcią dziecka a zakażeniem wertykalnym. Obserwowano dwukrotnie częstsze zakażenie dziewczynek (8,2% – 55/668) w stosunku do chłopców (4,2% – 34/802). Zjawisko to tłumaczone jest różnicami genetycznymi i hormonalnymi odpowiedzi na zakażenie wirusowe różnej płci płodów. Zakażenie wirusowe matki powoduje zwiększoną syntezę płodowego kortyzolu i dehydroepiandrosteronu u chłopców. Androgeny wzmacniają odpowiedź immunologiczną, natomiast estrogeny zapobiegają apoptozie zakażonych komórek, co wpływa na przetrwanie wirusa w komórce. Częstsze zakażenie HCV u dziewczynek tłumaczone jest również mniejszą wrażliwością na endogennie produkowany interferon [3].

Przedłużenie czasu od odpięcia wód płodowych do porodu u matek HCV (+) jest kolejnym czynnikiem zwiększonego ryzyka wertykalnego zakażenia dziecka wirusem HCV. Według danych EPHN każda kolejna godzina zwiększa ryzyko transmisji o 3% [3]. Zagrożenie takie mogą powodować również niedotlenienie okołoporodowe oraz stan zagrażający zamartwicy [6].

Problematyczne są kwestie dotyczące wpływu cesarskiego cięcia na zmniejszenie ryzyka zakażenia wertykalnego. Badania Aniszewskiej i wsp. wskazują, iż wykonanie elekttywnego cesarskiego cięcia (w 38. tygodniu ciąży) może przyczynić się do zmniejszenia transmisji HCV w czasie porodu [5].

Natomiast przeprowadzenie cesarskiego cięcia z przyczyn nagłych może zwiększać prawdopodobieństwo zakażeń noworodków [6]. Dyskutuje się również udział karmienia piersią w przekazywaniu wirusa HCV. Przeważa pogląd, że karmienie piersią przez matki zakażone tym wirusem jest bezpieczne, pod warunkiem braku uszkodzeń oraz krwawiących brodawek. Poziom RNA wirusa obecny w mleku jest zbyt niski, aby doszło do jego transmisji [6,13].

Piśmiennictwo:

1. Roberts EA, Yeung L: Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 2002; 36: S106–13
2. Newell ML, Pembrey L: Mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *Drugs Today (Barc)*, 2002; 38: 321–37
3. European Paediatric Hepatitis C Virus Network: A significant sex – but not elective cesarean section effect on mother-to-child transmission of Hepatitis C Virus infection. *JID*, 2005; 192: 1872–79
4. Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Pokorska-Lis M i wsp.: Częstość występowania przeciwciał anty-HCV u kobiet ciężarnych. Analiza czynników ryzyka zakażenia HCV. *Przegl Epidemiol*, 2009; 63: 293–98
5. Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Pokorska-Lis M i wsp.: Zakażenie odmatczyne HCV – czy możemy mieć wpływ na częstość zakażenia i jego przebieg? *Przegl Lek*, 2010; 67(1): 9–12
6. Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Pokorska-Lis M i wsp.: Zakażenie wertykalne HCV – ocena częstości i przebiegu zakażenia u dzieci. *Przegl Epidemiol*, 2007; 61: 7–15
7. Mast EE, Hwang LY, Dexter XYS: Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *JID*, 2005; 192: 1880–89
8. Mok J, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML: When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Arch Dis Child Neonatal Ed*, 2005; 90: 156–60
9. Piestrzyńska-Kajtoch A: Łožysko – bariera chroniąca płód? *Kosmos*, 2005; 54: 357–65
10. Hurtado ChW, Golden-Mason L, Brocado M i wsp.: Innate immune function in placenta and cord blood of hepatitis C – seropositive mother-infant dyads. *PLoS One*, 2010; 5(8): e12232
11. Babik JB, Coham D, Monto A i wsp.: The human fetal immune response to hepatitis C virus exposure in utero. *J Infect Dis*, 2011; 203: 196–206
12. Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Dobosz S: Wirusowe zapalenie wątroby typu C – problemy epidemiologii, diagnostyki i leczenia dzieci. *Przegl Epidemiol*, 2001; 55: 503–10
13. Indolfi G, Resti M: Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol*, 2009; 81: 836–43
14. Sood A, Midha V, Bansal M i wsp. Perinatal transmission of hepatitis C virus in northern India. *Indian J Gastroenterol*, 2012; 31: 27–29
15. Polis CB, Shah SN, Johnson KE, Gupta A: Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2007; 44: 1123–31
16. Ngo-Giang-Huong N i wsp.: Human immunodeficiency virus-hepatitis C virus co-infection in pregnant women and perinatal transmission to infants in Thailand. *Int J Infect Dis*, 2010; 14: e602–7
17. Azzari C, Moriando M, Indolfi G i wsp.: Higher risk of Hepatitis C Virus perinatal Transmission From Drug User Mothers Is Mediated by Peripheral Blood Mononuclear Cell Infection. *J Med Virol*, 2008; 80: 65–71
18. Laskus T, Operskański EA, Radkowski M i wsp.: Negative-strand hepatitis C virus (HCV) RNA in peripheral blood mononuclear cells from anti-HCV-positive/HIV-infected women. *J Infect Dis*, 2007; 195(1): 124–33
19. Michalak TI: Immune cell reservoirs of persisting hepatitis C virus. *Gut*, 2010; 59(7): 867–68
20. Bevilacqua E, Fabris A, Floreano P i wsp.: Genetic factors in mother-to-child transmission of HCV infection. *Virology*, 2009; 390: 64–70
21. Hue S, Cacoub P, Renou C i wsp.: Human leucocyte antigen class II alleles may contribute to the severity of hepatitis C virus-related liver disease. *J Infect Dis*, 2009; 186: 106–9

Transmisja wertykalna wirusa HCV stanowi poważny problem zdrowotny, będąc głównym źródłem zakażeń niemowląt. Dotychczas nie poznano mechanizmu przeniesienia wirusa z matki na dziecko, a jedynie czynniki ryzyka, do których należą: wiremia HCV, koinfekcja HIV, obecność wirusa w PBMC, genotyp HCV, podobny układ alleli HLA-DR matki i płodu, płeć żeńska dziecka, przedłużony czas od odpięcia wód płodowych do porodu.

Zapalenie stawów u pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C – trudności diagnostyczne i terapeutyczne

Arthritis in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection – difficulties in differential diagnosis and therapy

Krzysztof Tomasiewicz, Dariusz Bielec, Marta Markiewicz-Zięba

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Lublin, Polska

Summary: Arthropathy is one of the most prevalent extrahepatic manifestations of chronic Hepatitis C virus (HCV) infection. HCV-related arthritis is to be distinguished from coexistence of HCV infection and "true" specific rheumatic disorders. This arthritis is commonly presented as rheumatoid-like, symmetrical inflammatory polyarthritis involving mainly small joints, or, less commonly, as mono- or oligoarthritis, usually of the large joints. Several pathogenic mechanisms may be involved, including development of mixed cryoglobulinemia, direct invasion of synovial cells or local cytokine-induced disease, particularly in genetically susceptible individuals.

The diagnosis of HCV-related arthritis is complicated and of great value, but may decide of choosing the appropriate treatment. Anti-CCP antibodies are highly useful, as they are much more specific for rheumatoid arthritis than rheumatic factor is.

The optimal treatment has not been established as many concerns may be raised regarding the use of immunosuppressive, potentially hepatotoxic drugs, as well as of antiviral medication. Highly individualized management of HCV-related arthritis is recommended.

Słowa kluczowe: zapalenie stawów • wirus zapalenia wątroby typu C • przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C • reumatoidalne zapalenie stawów • diagnostyka różnicowa • leczenie

Key words: arthritis • hepatitis C virus • chronic hepatitis C • rheumatic arthritis • differential diagnosis • treatment

Adres do korespondencji: Krzysztof Tomasiewicz, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul. Staszica 16, 20-081 Lublin, Polska, e-mail: klchzak@poczta.fm

Objawy ze strony narządu ruchu należą do najczęstszych przyczyn zgłaszania się pacjenta do lekarza. Ich powszechność sprawia, że tylko w pewnym odsetku przypadków prowadzona jest pogłębiona diagnostyka reumatologiczna. Częściej postępowanie prowadzone przez lekarzy pierwszego kontaktu ogranicza się do przepisywania leków przeciwbólowych i/lub przeciwzapalnych, zazwyczaj z dość bogato reprezentowanej na każdym rynku farmaceutycznym grupy niesterydowych leków przeciwzapalnych. Ich ogólna dostępność, w tym możliwość kupienia bez recepty lekarskiej, jest również przyczyną powszechnego samoleczenia się pacjentów. Wśród osób kierowanych do reumatologa lub zgłaszających się samodzielnie do specjalisty dominują pacjenci

z chorobą zwyrodnieniową oraz przewlekłym zapaleniem stawów. W Polsce na przewlekłe zapalenie stawów choruje około 1% populacji (ponad 380 tys. osób) [1,2]. Z porównywalną częstością występują reumatoidalne zapalenie stawów i tzw. spondyloartropatie, do których zalicza się kilka jednostek chorobowych:

- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- łuszczycowe zapalenie stawów;
- reaktywne zapalenie stawów;
- zapalenia stawów związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna;
- młodzieńczą postać spondyloartropatii, oraz
- nie różnicowaną spondyloartropatię [2,3].

Tabela 1. Kryteria ACR/EULAR rozpoznania reumatoidalnego zapalenia stawów (2009 r.).

Domena: zajęcie stawów	
• 1 duży staw	0 pkt
• 2–10 dużych stawów	1 pkt
• 1–3 małe stawy	2 pkt
• 4–10 małych stawów	3 pkt
• Więcej niż 10 małych stawów	5 pkt
Domena: serologia	
• Ujemny wynik testu na obecność czynnika reumatoidalnego lub przeciwciał antycytrulinowych	0 pkt
• Dodatni wynik co najmniej jednego z testów w mianie wyższym od uważanego za normę, ale nie wyższym niż 3 razy	2 pkt
• Dodatni wynik co najmniej jednego z testów w mianie wyższym niż 3 razy powyżej normy	3 pkt
Domena: czas trwania zapalenia błony maziowej	
• Krócej niż 6 tygodni	0 pkt
• 6 tygodni lub dłużej	1 pkt
Domena: wskaźniki ostrej fazy	
• Prawidłowa wartość zarówno stężenia białka C-reaktywnego, jak i szybkości opadania krwinek czerwonych (OB)	0 pkt
• Nieprawidłowa wartość stężenia białka C-reaktywnego lub szybkości opadania krwinek czerwonych (OB)	1 pkt

Każdej domenie przypisuje się tylko najwyższą wartość, np. chory z zajęciem 5 małych stawów i 4 dużych otrzymuje 3 pkt. Pacjent spełnia kryteria rozpoznania RZS, jeśli uzyska ocenę 6 i więcej punktów [4,5].

Na szczególną uwagę zasługuje reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), które może wystąpić w każdym wieku (szczyt zachorowań 4. i 5. dekada) oraz u obu płci, chociaż zdecydowanie częściej chorują na nie kobiety. Choroba bardzo szybko doprowadza do uszkodzenia stawów, niezdolności do pracy (po 5 latach zdolność do pracy traci 50%, po 10 latach blisko 100%), a nawet kalectwa (po 20 latach trwania choroby 59% chorych jest inwalidami). Chorzy z RZS żyją 7–10 lat krócej w porównaniu z populacją ogólną, a wskaźnik ryzyka zgonu jest 1,5–1,6 razy większy niż w populacji ogólnej [2–4]

Ponieważ stosunkowo wysoka zapadalność na RZS w populacji ogólnej niesie ze sobą możliwość współistnienia zakażenia HCV, niezbędna jest znajomość aktualnych kryteriów diagnostycznych rzs. Do przeszłości należą wytyczne z 1987 r., kiedy do rozpoznania konieczne było wykazanie obecności co najmniej 4 z następujących kryteriów: sztywności porannej stawów, zapalenia 3 lub więcej stawów, zapalenia stawów rąk, symetrycznego zapalenia stawów, obecności guzków reumatoidalnych, obecności czynnika reumatoidalnego oraz zmian radiologicznych typowych dla reumatoidalnego zapalenia stawów. Przy tak postawionych kryteriach diagnoza końcowa RZS u pacjentów zakażonych HCV może sprawiać szczególne trudności, zwłaszcza w kontekście dość częstej identyfikacji czynnika reumatoidalnego [2,4,5]. Dlatego też bezwarunkowo w postępowaniu diagnostycznym należy kierować się obowiązującymi kryteriami opracowanymi w ostatnich latach przez wiele reumatologicznych towarzystw naukowych, w tym stosowanymi przez większość reumatologów kryteriach ACR/EULAR z 2009 r. (Tabela 1).

W chwili obecnej nie podano wartości odróżniającej prawdopodobne rozpoznanie RZS od nieprawdopodobnego – zapewne będzie to 3–4 pkt. Rozpoznanie zapalenia stawów ustala się na podstawie badania fizykalnego, w przypadkach wątpliwych zaleca

się, aby potwierdzić w miarę możliwości diagnozę badaniem ultrasonograficznym lub rezonansu magnetycznego (MRI)

Podobne kryteria diagnostyczne opracowano dla seronegatywnych spondyloartropatii (Tabela 2), których dużą częstość występowania należy brać pod uwagę przy diagnostyce różnicowej zapalenia stawów u pacjentów HCV-pozytywnych [4,5].

Oczywiście, przekazane w dużym uproszczeniu, zasady rozpoznawania najczęstszych reumatologicznych chorób stawów i/lub diagnozowania dolegliwości ze strony układu ruchu stanowią jedynie próbę zasygnalizowania problemu. Pragniemy zwrócić uwagę, że w przypadku konfrontacji dwóch bardzo licznych populacji pacjentów – z zapaleniem stawów oraz z serologicznymi i wirusologicznymi wykładnikami przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C, podstawowym problemem staje się różnicowanie pomiędzy koincydencją (występowaniem zakażenia HCV u pacjenta z np., reumatoidalnym zapaleniem stawów), a rzeczywistym związkiem przyczynowo-skutkowym (tj. zapaleniem stawów na podłożu zakażenia HCV). Dokonanie tego stanowi podstawę dla właściwej terapii i opieki nad chorym.

Od wielu lat wiadomo, że wirus zapalenia wątroby typu C, wbrew swojej nazwie, jest przyczyną licznych klinicznych manifestacji pozawątrobowych. Obok zaburzeń hematologicznych, nerkowych czy skórnych, wymieniane są odczyny autoimmunologiczne i zmiany w układzie ruchu. Zaburzenia reumatologiczne u pacjentów zakażonych HCV obejmują artalgie, bóle mięśniowe, zapalenia stawów, zapalenia naczyń (vasculitis), mieszaną krieglobulinemę czy fibromialgię. Ponadto niektóre choroby o podłożu autoimmunologicznym, związanym z infekcją HCV, mogą przebiegać z zajęciem układu stawowego, jak na przykład: zespół Sjogrena i zespół antyfosfolipidowy [6–8].

Tabela 2. Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii seronegatywnych ustalone przez Europejską Grupę Badawczą (ESSG).

1. Kryteria większe
a) Zapalny ból kręgosłupa (obecnie lub w wywiadzie, początek przed 45. rokiem życia, powolny, przynajmniej przez 3 miesiące, poprawiający się po ćwiczeniach)
b) Niesymetryczne zapalenie stawów obwodowych (obecnie lub w wywiadzie, przeważnie stawy kończyn dolnych)
2. Kryteria mniejsze
a) Występowanie u krewnych I lub II stopnia chorób: zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycy, reaktywnego zapalenia stawów, zapalenia błony naczyniowej oka, zapalenia jelit
b) Łuszczyca
c) Zapalna choroba jelit
d) Ból w okolicy pośladków
e) Entezopatie
f) Biegunki w ciągu miesiąca poprzedzającego zapalenie stawów
g) Zapalenie cewki moczowej lub szyjki macicy w ciągu miesiąca poprzedzającego zapalenie stawów
h) Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych wykazane na podstawie zdjęcia rentgenowskiego

Do rozpoznania spondyloartropatii konieczne jest spełnienie przynajmniej 1 kryterium większego i 1 mniejszego [4,5].

Analizy dużych grup pacjentów zakażonych HCV wykazały, że średnia częstość występowania tzw. objawów reumatycznych może, zdaniem niektórych autorów, sięgać nawet 31%, przy czym najczęściej są to bóle mięśniowe (24%), objawy krioglobulinemii (11%), artralgie (9%), *sicca syndrome*, zazwyczaj równoważny z zespołem Sjögrena (8%), zapalenie stawów (4%), *vasculitis* (2%), *polymyositis* (1%) [9,10]. Jeszcze wyższe odsetki podają w swoim opracowaniu z 1997 r. Romero-Portales i wsp. Autorzy hiszpańscy obserwowali dolegliwości stawowo-mięśniowe aż u 69% pacjentów z zakażeniem HCV, przy czym artralgie u 52% pacjentów, mialgie u 16%, a objawy zespołu Sjogren u około 28% chorych z infekcją HCV [6]. W jednym z większych badań prospektywnych, obejmujących 1614 pacjentów, Cacoub i wsp. stwierdzili obecność bólu stawów u 23% chorych [8]. Wydaje się, że takie rozbieżności są nieuniknione, gdyż dolegliwości z zakresu układu ruchu mają charakter wysoce subiektywny i ich kwalifikacja w dużej mierze zależy od indywidualnej decyzji badacza.

Bardzo interesującą analizę przypadków zapalenia stawów u pacjentów HCV-dodatnich przedstawili Riviera i wsp. Spośród 606 pacjentów wyodrębniono 28 chorych ze znacznym nasileniem objawów stawowych. Stosując reumatyczne algorytmy diagnostyczne stwierdzono, że dla 7 pacjentów spełnione były kryteria rozpoznania RZS, 1 – łuszczycowego zapalenia stawów, 2 – tocznia układowego, 2 – dny moczanowej, 2 – *chondrocalcinosis*, 7 – *osteoarthritis*, 1 – *tenosynovitis*, a u 7 rozpoznano nieokreślone zapalenie stawów [11].

Obraz zapalenia stawów w przebiegu przewlekłej infekcji HCV jest różnorodny, aczkolwiek istnieje zgodna opinia, że może przybrać dwie, dość znacznie różniące się od siebie postaci. Znacznie częstsze jest symetryczne zapalenie stawów, przede wszystkim drobnych (choć możliwe jest również zajęcie stawów dużych), przypominające RZS, które nie doprowadza do deformacji elementów morfotycznych stawów. U większości pacjentów stwierdza się obecność czynnika reumatoidalnego i dzięki temu (między innymi) ponad

50% przypadków spełnia „stare” kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR) [12–14].

Drugi typ zapalenia stawów związanego z zakażeniem HCV można określić jako *mono-* lub *oligoarthritis*. Charakteryzuje się zajęciem dużego(ych) stawu(ów), zazwyczaj z wyłączeniem stawów krzyżowo-biodrowych. W tym typie przeważnie nie obserwuje się spondyloartropatii. U większości pacjentów dochodzi do obrzęku tkanek okołostawowych oraz zapalenia błony maziowej, natomiast rzadko objętość płynu w jamie stawowej uzasadnia nakłucie i pozwala na aspirację płynu stawowego. Tym niemniej w literaturze istnieją opisy takich przypadków, i, co interesujące, w aspiratach wykazano obecność HCV-RNA. Również w tym typie zapalenia stawów nie obserwuje się destrukcji tkanki kostnej czy chrząstek stawowych [15–17].

Patogeneza zapalenia stawów w przebiegu zakażenia HCV nie została w pełni poznana. Istnieją sugestie, że rozwój zapalenia stawów jest konsekwencją reakcji immunologicznej zakażonego ustroju, przy czym wybiórczość tego odczynu świadczyć może o roli czynników genetycznych, które mogą mieć nawet podstawowe znaczenie warunkując rozwój choroby. Badania ostatnich lat wskazują na trzy możliwe mechanizmy powstania zmian stawowych: (1) Odkładanie kompleksów immunologicznych lub krioglobulin, które indukując odpowiedź zapalną może zwrotnie nasilać syntezę cytokin prozapalnych oraz kaskady dopełniacza (taki patomechanizm towarzyszy mieszanej krioglobulinemii); (2) Uszkodzenie maziówki wywołane bezpośrednią inwazją HCV – wirus *per se* powoduje miejscową reakcję zapalną i odpowiedź cytokinową połączoną z aktywacją komórek T; wreszcie nie bez znaczenia może być (3) indukowana HCV odpowiedź autoimmunologiczna ze strony komórek synowialnych [18–20]. Wszystkie trzy mechanizmy należy rozpatrywać w połączeniu ze wspomnianą wcześniej predyspozycją genetyczną. Już w roku 1995 Czaja i wsp. donosili o różnych modelach odpowiedzi na zakażenie HCV w zależności od genotypu układu zgodności tkankowej HLA. Pacjenci posiadający

HLA-DR4 około 5-krotnie częściej prezentują reakcje autoimmunologiczne w porównaniu z chorymi z genotypem HLA-DR3 [21]. Ponadto Lenzi i wsp. wykazali zależność pomiędzy rozwojem mieszanej kriglobulinemii i obecnością HLA-B8 i HLA-DR3 [22].

Mieszana kriglobulinemia wydaje się być najłatwiejszą do rozpoznania formą zależnego od HCV zapalenia stawów. Podstawę patogenetyczną stanowi produkcja kriglobulin, monoklonalnych IgM i poliklonalnych IgG, przez zakażone limfocyty B. Ponadto składnikiem kompleksów immunologicznych jest sam HCV, wykrywany przy pomocy badań molekularnych w krioprecypitatach tkankowych. Uruchomienie odpowiedzi zapalnej, cytokinowej i kaskady dopełniacza znajduje odzwierciedlenie w wynikach oznaczeń laboratoryjnych, na przykład pod postacią niskiego poziomu C3 i (zwłaszcza) C4 w surowicy krwi [7,12]. Względna łatwość diagnostyczna wynika z faktu, że zazwyczaj u pacjentów obecne są inne składowe zespołu kriglobulinemii, takie jak zapalenie naczyń skóry, skaza krwotoczna niezależna od trombocytopenii, zapalenie kłębuszków nerkowych, czy objawy Raynauda. Zależność pomiędzy występowaniem mieszanej kriglobulinemii oraz zapalenia stawów a obecnością przewlekłej infekcji HCV potwierdzają efekty terapii przeciwwirusowej. Ustępowanie dolegliwości przy dobrej reakcji na leczenie interferonem i rybawiryną u pacjentów z mieszaną kriglobulinemią łączy się ze zmniejszeniem poziomu lub zanikiem kriglobulin. Z drugiej strony analogiczne pozytywne efekty terapii u pacjentów z zapaleniem stawów bez obecności kriglobulin mogą być interpretowane jako rezultat zniknięcia HCV-RNA, stanowiącego składnik kompleksów immunologicznych [7,23].

Dowodem na bezpośrednie działanie uszkadzające błony maziowej przez HCV i tropizm „maziówkowy” wirusa może być identyfikacja HCV-RNA w płynie stawowym [18]. Jednakże, zdaniem innych autorów, ten fakt nie potwierdza zdolności replikacyjnych w tej tkance lub zdolności do inwazji i może być jedynie wykładnikiem przypadkowej nieistotnej patogenetycznie obecności HCV (zjawisko typu „*innocent bystander*”) [15].

W przypadku wielu zespołów reumatologicznych przebiegających z zapaleniem stawów zależności patogenetyczne z infekcją HCV są trudne do udowodnienia, a wyniki obserwacji różnych zespołów doprowadzają często do wręcz przeciwnych wniosków. Typowym przykładem jest problem fibromialgii, która w opinii zespołu z Madrytu może stanowić manifestację przewlekłego zapalenia wątroby typu C, natomiast zdaniem badaczy katalońskich brak jest jakichkolwiek dowodów na taką zależność [24,25].

Także różnicowanie pomiędzy zespołami pierwotnymi (bez uwarunkowań etiopatogenetycznych) oraz zależnymi od zakażenia HCV jest często trudne. Z sytuacją taką mamy do czynienia w przypadku zespołu Sjögrena. Wiadomym jest, że zapalenie ślinianek oraz objawy suchości są częste u pacjentów z przewlekłą infekcją HCV. Przeprowadzona przez autorów hiszpańskich analiza 137 pacjentów HCV-pozytywnych z objawami zespołu Sjögrena wykazała, że u 44% obserwowano zajęcie stawów, u 20% zmiany typu *vasculitis*, natomiast neuropatię u 16% pacjentów. Dostatecznie szeroki jest panel wykładników immunologicznych, który towarzyszy zespołowi Sjögrena i może wykazywać dużą indywidualną zmienność. Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) obecne są w 65%

przypadków, obecność kriglobulin, podobnie jak niedobór dopełniacza dotyczy około 50% chorych, a u mniejszego odsetka pacjentów, zwłaszcza kobiet, znajdowane są przeciwciała anti-Ro/SS-A lub anti-La/SS-B [26]. Właściwie rozpoznanie jest to o tyle istotne, że zdaniem Ramos-Casals i wsp., HCV może być najważniejszym czynnikiem etiopatogenetycznym zespołu Sjögrena. Za zależnością od HCV może przemawiać obecność immunoglobulin monoklonalnych IgM z bardziej restrykcyjną ekspresją oraz HLA-DQB1*02 [27].

W praktyce klinicznej rozpoznawanie rzadszych zespołów reumatologicznych jest domeną specjalistów reumatologii. Natomiast hepatolog lub specjalista chorób zakaźnych jest zmuszony krytycznie przeanalizować związek pomiędzy czynnym zakażeniem HCV a dolegliwościami stawowymi lub innymi objawami układowymi. W związku z częstą identyfikacją czynnika reumatoidalnego w surowicy krwi pacjentów z zakażeniem HCV za najlepszy wykładnik laboratoryjny różnicujący pomiędzy RZS a zapaleniem stawów związanym z HCV uważa się przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (anty-CCP). Czułość testu określa się na 70%, natomiast swoistość sięga 98%. Co ważne, przeciwciała anti-CCP pojawiają się w bardzo wczesnej fazie reumatoidalnego zapalenia stawów, czasami wiele lat przed rozwojem zmian destrukcyjnych, a nawet objawów klinicznych. Analiza dawców krwi, którzy w późniejszym czasie rozwinęli reumatoidalne zapalenie stawów wykazała, że anti-CCP może pojawiać się nawet do 10 lat przed pierwszymi objawami klinicznymi. W niektórych ośrodkach wykorzystuje się również przeciwciała przeciwkeratynowe (AKA), które charakteryzuje duża swoistość dla RZS. Niestety podstawowym problemem hamującym ich szerokie zastosowanie w diagnostyce są trudności w standaryzacji AKA oraz możliwość wyników fałszywie ujemnych [28,29].

Znaczenie anti-CCP w diagnostyce różnicowej zapalenia stawów odzwierciedla ich pozycja w większości algorytmów diagnostyczno-terapeutycznych, w których stwierdzenie obecności przeciwciał jest równoznaczne z zanegowaniem rozpoznania zapalenia stawów HCV-zależnego i wskazaniem do wdrożenia terapii RZS. Ma to uzasadnienie w licznych analizach kohort pacjentów HCV-dodatnich z objawami zapalenia stawów. Między innymi w 2010 roku Wafaa i wsp. analizując 22 zakażonych HCV z bardzo nasilonymi objawami stawowymi wykazali obecność anti-CCP u 1 z nich, podczas gdy w tej samej grupie pacjentów czynnik reumatoidalny występował aż u 18 [30].

Właściwa diagnostyka różnicowa stanowi podstawę wdrożenia odpowiedniej terapii. Stwierdzenie to jest tyle prawdziwe co i często trudne do zrealizowania w codziennej praktyce klinicznej. Dlatego lekarz jest wielokrotnie zmuszony do podejmowania indywidualnych decyzji terapeutycznych mając na jednej szali korzyści a na drugiej ryzyko związane z podaniem danego leku. Optymalny sposób leczenia HCV-zależnego zapalenia stawów nie został jednoznacznie określony. Stosowanie steroidów, metotreksatu, niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) może pogorszyć funkcję i tak już uszkodzonej wątroby. Z kolei wdrożenie leczenia przeciwwirusowego może nasilić objawy wskutek działań ubocznych pegylowanego interferonu alfa i/lub rybawiryn, zwłaszcza odczynów autoimmunologicznych [31].

Należy podkreślić, że, zdaniem większości badaczy, podanie hydroksychlorochiny, NLPZ, kortykosteroidów (w małych dawkach) rzadko prowadzi do całkowitego ustąpienia

dolegliwości związanych z zapaleniem stawów, zwłaszcza w pacjentów z zapaleniem typu RZS-podobnym. Zdecydowanie większą efektywność obserwuje się w grupie chorych z *mono- i oligoarthritis*.

W 2001 roku Zuckerman i wsp. zaprezentowali pogląd, że niskie dawki doustnych preparatów kortykosteroidowych, NLPZ, hydroksychlorochiny lub sulfasalazyny mogą być w sposób bezpieczny dodawane do terapii przeciwwirusowej w celu łagodzenia i kontroli nad objawami zapalenia stawów [31]. Tym niemniej pojawiły się głosy, wskazujące na inne niebezpieczeństwa związane z łącznym podawaniem leków immunosupresyjnych i przeciwwirusowych. Między innymi immunosupresja może spowodować nasilenie replikacji HCV, jak również uaktywnienie zakażenia HBV, w tym utajonego, co niesie ze sobą ryzyko zaostrzeń o dramatycznym przebiegu [7,23].

Należy jednak podkreślić, że doświadczenia dotyczące pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne na przykład w związku z przeszczepem szpiku wskazują, że rzadko dochodzi do tego typu zaostrzeń oraz niewydolności wątroby. Również terapia supresyjna prowadzona latami u pacjentów z mieszaną krioglobulinemią, zanim rozpoznano jej etiologię infekcyjną, nie wiązała się z ciężkimi objawami niepożądanymi [31].

Rozwój w zakresie zarówno reumatologii, jak i hepatologii infekcyjnej przyniósł nowe wyzwania i pytania wymagające odpowiedzi. W leczeniu zapaleń stawów wprowadzono terapię anty-TNF. Nieliczne wciąż doświadczenia ze stosowania tych leków w połączeniu z interferonem pegylowanym i rybawiryną pozwalają na wniosek, że takie skojarzenie wydaje się bezpieczne, chociaż nie może stanowić postępowania rutynowego w przypadku zapalenia stawów o lekkim lub umiarkowanym przebiegu. Badania Saadoun opublikowane w *Blood* w 2010 roku wykazały, że skojarzenie Rituximabu z PEG-IFN/RIB jest dobrze tolerowane i skuteczniejsze niż standardowa terapia PEG-IFN/RIB. Autorzy sugerują działanie synergistyczne Rituximabu i PEG-IFN/RIB. Ponadto

nie wykazano różnic w skuteczności w grupie pacjentów z mieszaną krioglobulinemią i bez [32]. Jednakże zdaniem innych autorów terapia PEG-IFN+RIB jest dużo bardziej skuteczna w leczeniu objawów stawowych i zakażenia HCV u pacjentów z mieszaną krioglobulinemią (w porównaniu z osobami bez) [31]. W badaniach Galeazzi i wsp. wykazano także skuteczność cyklosporyny oraz skojarzenia cyklosporyny i rituximabu w leczeniu zapalenia reumatoidalnego stawów u osób HCV-dodatnich [33]. Ponieważ zakażenie HCV przebiega z podwyższonym poziomem TNF-alfa istnieje teoretyczne uzasadnienie zastosowania terapii anty-TNF.

Wprowadzenie w 2011 roku terapii trójkowej zakażenia HCV, poprzez dołączenie do leczenia standardowego telaprewiru lub boceprewiru, a w niedalekiej przyszłości kolejnych cząstek działających przeciwwirusowo (DAAs), będzie wymagało odpowiedzi na pytanie o bezpieczeństwo równoczesnego podawania leków stosowanych w zapaleniu stawów. Wydaje się, że rzetelne dane na temat takich skojarzeń będą pochodziły z obserwacji w codziennej praktyce klinicznej, gdyż konstrukcja badań klinicznych najczęściej wyklucza zarówno współistnienie chorób o możliwym podłożu autoimmunologicznym, jak i równoczesne podawanie leków immunosupresyjnych.

Przedstawione opinie w zakresie diagnozowania i terapii pacjentów z zapaleniem stawów i przewlekłym zakażeniem HCV nie dają jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, jaki powinien być właściwy sposób postępowania. Wydaje się, że wciąż aktualne są zalecenia natury ogólnej:

1. Należy dążyć do postawienia ostatecznego rozpoznania (diagnostyka różnicowa);
2. Konieczna jest indywidualizacja postępowania (ocena statusu zakażenia HCV);
3. Niezbędna jest ocena ryzyka i potencjalnych korzyści (należy pamiętać, że nieuzasadnione zaniechanie też jest błędem);
4. Uważne monitorowanie pacjenta we współpracy ze specjalistami z różnych dyscyplin medycznych.

Piśmiennictwo:

1. Tlustochowicz W, Brzosko M, Filipowicz-Sosnowska A i wsp.: Stanowisko Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia*, 2008; 46: 111–14
2. Tlustochowicz W, Tlustochowicz M: Co nowego w diagnostyce i terapii w schorzeniach reumatycznych. *Przewodnik Lekarza*, 2010; 2: 96–103
3. Sieper J, Braun J: Ankylosing Spondylitis. *Clinician's manual*. CMG, London, 2009
4. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC i wsp.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 964–75
5. Aletaha D, Neogi T, Silman A i wsp.: Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 1580–88
6. Romero Portales M, De Lorenzo A, Rivera J i wsp.: Rheumatologic and autoimmune manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Rev Esp Enferm Dig*, 1997; 89: 591–98
7. Cacoub P, Costedoat-Chalumeau N, Lidove O i wsp.: Cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*, 2002; 14: 29–35
8. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P i wsp.: the MULTIVIRC Group. Multidimensional Virus C. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum*, 1999; 42: 2204–12
9. Buskila D, Shnaider A, Neumann L: Musculoskeletal manifestations and autoantibody profile in 90 hepatitis C virus infected Israeli patients. *Semin Arthritis Rheum*, 1998; 28: 107–13
10. Nissen MJ, Fontanges E, Allam Y i wsp.: Rheumatological manifestations of hepatitis C: incidence in a rheumatology and non-rheumatology setting and the effect of methotrexate and interferon. *Rheumatology*, 2005; 44: 1016–20
11. Rivera J, García-Monforte A, Pineda A i wsp.: Arthritis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol*, 1996; 23: 979–83
12. Cacoub P, Maisonneuve T, Gatel A i wsp.: Systemic vasculitis in patients with hepatitis C. *J Rheumatol*, 2001; 28: 109–18
13. Lee YH, Ji JD, Yeon JE i wsp.: Cryoglobulinaemia and rheumatic manifestations in patients with hepatitis C virus infection. *Ann Rheum Dis*, 1998; 57: 728–31
14. Dudek A, Tlustochowicz M, Raczkiewicz-Papierska i wsp.: Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby jako przyczyna zapaleń stawów *Reumatologia*, 2006; 44: 7–12
15. Rosner I, Rozenbaum M, Toubi E i wsp.: The case for hepatitis C arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 2004; 33: 375–87
16. Oliveri J, Palazzi C, Padula A: Hepatitis C virus and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2003; 29: 111–22
17. Rivera J, García-Monforte A, Pineda A i wsp.: Arthritis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol*, 1999; 26: 420–24
18. Ueno Y, Kinoshita R, Kishimoto I, Okamoto S: Polyarthritis associated with hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol*, 1994; 33: 289–91

19. Buskila D: Hepatitis C-associated arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2000; 12: 295-99
20. Buskila D: Hepatitis C-associated rheumatic disorders. *Rheum Dis Clin N Am*, 2009; 35: 111-23
21. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ i wsp.: Significance of human leukocyte antigens DR3 and DR4 in chronic viral hepatitis. *Dig Dis Sci*, 1995; 40: 2098-106
22. Lenzi M, Frisoni M, Mantovani V i wsp.: Haplotype HLA-B8-DR3 confers susceptibility to hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Blood*, 1998; 91: 2062-66
23. Zuckerman E, Keren D, Slobodin G i wsp.: Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon- α . *J Rheumatol*, 2000; 27: 2172-78
24. Rivera J, De diego A, Trinchet M i wsp.: Fibromyalgia-associated hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol*, 1997; 36: 981-85
25. Narváez J, Nolla JM, Valverde-García J: Lack of association of fibromyalgia with hepatitis C virus infection. *J Rheumatol*, 2005; 32: 1118-21
26. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Brito Zerón MP i wsp.: Viral etio-pathogenesis of Sjögren's syndrome: role of hepatitis C virus. *Autoimmun Rev*, 2002; 1: 238-43
27. Ramos-Casals M, Trejo O, García-Carrasco M i wsp.: Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Rheumatology*, 2003; 42: 818-28
28. Vossenaar ER, van Venrooij WJ: Anti-CCP antibodies, a highly specific marker for (early) rheumatoid arthritis. *Clin Appl Immunol Rev*, 2004; 4: 239-62
29. Rantapää -Dahlqvist S, de-Jong BA, Berglin E i wsp.: Antibodies against citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2003; 48: 2741-49
30. Wafaa E, Hala R, Azza A i wsp.: Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies as a discriminating marker between rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C-related polyarthropathy. *Rheumatol Int*, 2011; 31: 65-69
31. Zuckerman E, Yeshurun D, Rosner I: Management of hepatitis C virus-related arthritis. *BioDrugs*, 2001; 15: 573-84
32. Saadoun D, Rigon MR, Sene D i wsp.: Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood*, 2010; 116: 326-34
33. Galeazzi M, Bellisai F, Giannitti C i wsp.: Safety of Cyclosporin A in HCV-Infected Patients. *Ann NY Acad Sci*, 2007; 1110: 544-49

Zespół przerostu bakteryjnego jelita cienkiego w marskości wątroby

Small intestinal bacterial overgrowth in liver cirrhosis

Aneta Cybula-Walczak

Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Summary: Small-intestinal bacterial overgrowth (SIBO) is known to be present in patients with cirrhosis, predisposing to various, including life threatening, complications. SIBO has been implicated as a factor associated with development of spontaneous bacterial peritonitis, encephalopathy and hepatorenal syndrome. Its correlation with severity of liver diseases and portal hypertension is uncertain. Understanding the physiology of gut-bacteria interactions and the pathogenesis of SIBO could lead to new therapeutic targets in the prevention of infections and other complications of cirrhosis.

Słowa kluczowe: marskość wątroby • zespół przerostu bakteryjnego jelita cienkiego

Key words: cirrhosis • small intestinal bacterial overgrowth

Adres do korespondencji: Aneta Cybula-Walczak, Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa, Polska, e-mail: anetacybula@gmail.com

Wstęp

Zaburzenia w składzie flory jelitowej, a zwłaszcza zespół jelitowego przerostu bakteryjnego (*small intestinal bacterial overgrowth* – SIBO), stwierdza się często u osób z marskością wątroby [1,2]. Wykazano, że u 50% chorych z marskością wątroby, występuje SIBO [3].

Zespół przerostu bakteryjnego jelita cienkiego definiowany jest jako wzrost liczby niepatogennych bakterii w początkowym odcinku jelita cienkiego, zwykle zasiedlających jelito grube, powyżej 10^5 komórek bakteryjnych w mililitrze treści jelitowej ($>10^5$ CFU/ml), czego konsekwencją są zaburzenia trawienia i wchłaniania pokarmów [5].

W warunkach fizjologicznych dzięki perystaltyce i bakteriobójczym właściwościom kwasu żołądkowego, żołądek i dwunastnica, podobnie jak początkowy odcinek jelita cienkiego/zawiera niewielką liczbę bakterii – do 10^5 komórek bakteryjnych w mililitrze treści jelitowej (10^5 CFU/ml z ang. – *colony forming units* – jednostka tworząca kolonię), z przewagą gatunków tlenowych. W dalszym odcinku jelita krętego liczba bakterii zwiększa się do około 10^9 CFU/ml. Zaczynają też dominować beztlenowce i bakterie względnie beztlenowe. Jelito grube kolonizuje już 10^{11} – 10^{12} komórek [4]. Większość drobnoustrojów w jelicie cienkim to bakterie Gram-dodatnie, podczas gdy w okrężnicy dominuje flora Gram-ujemna. Prawidłowa flora bakteryjna jelita cienkiego ma wpływ na wiele funkcji metabolicznych jelit. Do

najważniejszych zadań drobnoustrojów jelitowych zalicza się: ochronę przed infekcjami, ułatwienie trawienia oraz udział w dostarczaniu substancji energetycznych dla kolonocytów.

Obraz kliniczny zespołu przerostu bakteryjnego jelita cienkiego cechuje zmienność, a do najczęstszych objawów należą: bóle, wzdęcia brzucha, biegunki tłuszczowe i wodniste, objawy niedoboru witamin B_{12} i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, utrata masy ciała.

Zaburzenia mikroflory w marskości wątroby

U chorych z marskością wątroby występują zaburzenia mikroflory jelitowej, polegające m.in. na zwiększonej kolonizacji bakterii w początkowym odcinku jelita cienkiego. Zjawisko to prowadzi do zwiększenia przepuszczalności bariery jelitowej i migracji bakterii ze światła jelita do węzłów chłonnych krezki i narządów w jamie otrzewnowej. Translokację bakterii ze światła przewodu pokarmowego w wyniku upośledzenia bariery jelitowej wykazano u ponad 40% chorych z niewyrównaną marskością wątroby [6]. Nadmierną kolonizację jelita cienkiego przez bakterie patogenne wykazano u 30% chorych z alkoholową marskością wątroby i jej związek z upośledzeniem perystaltyki przewodu pokarmowego, hypochlorhydrią i zmniejszoną syntezą immunoglobulin [7].

Niekontrolowana penetracja antygenów poprzez błonę śluzową i tkankę limfatyczną, może inicjować reakcję zapalną, początkowo ograniczoną do zapalenia w obrębie błony

śluzowej. Nadmierne pobudzenie makrofagów, granulocytów, komórek dendrytycznych i nabłonkowych prowadzi do intensywnej produkcji cytokin prozapalnych takich jak IL-1, TNF-alfa, IL-6, IL-12, zwiększonej ekspresji integryn CD11b/CD18 na powierzchni monocytów, spadku stężenia dopełniacza w surowicy oraz chemokin. Może to skutkować utratą kontroli immunologicznej oraz rozprzestrzenieniem się procesu zapalnego poza przewód pokarmowy [8]. Przedostające się do krążenia lub na powierzchnię błony śluzowej jelita antygeny bakteryjne aktywują m.in. monocyty i makrofagi i zwiększają ekspresję receptorów TLR na komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej. Mechanizm ten może odpowiadać za podwyższone stężenie TNF-alfa w surowicy, cytokiny odgrywającej kluczową rolę w patogeniezie chorób zapalnych jelit oraz w uszkodzeniu wątroby [9]. Efekt działania cytokin zapalnych może być potęgowany spowolnieniem procesów metabolicznych odbywających się w wątrobie u chorych z marskością [7]. Wykazano, że zwiększona przepuszczalność bariery jelitowej i przemieszczanie się bakterii do krwioobiegu koreluje z liczbą powikłań septycznych u chorych z marskością wątroby. Ryzyko wystąpienia spontanicznego zapalenia otrzewnej (*spontaneous bacterial peritonitis* – SBP) i nasilenia encefalopatii wątrobowej jest znacząco wyższe w grupie pacjentów z marskością i SIBO w porównaniu do chorych tylko z marskością wątroby [7]. U około 1/3 chorych z marskością wątroby, za pomocą technik biologii molekularnej, można stwierdzić obecność bakteryjnego DNA oraz białka wiążącego lipopolisacharydy (*lipopolysaccharides binding protein* – LBP) w płynie otrzewnowym, pomimo ujemnych wyników badań bakteriologicznych w tym materiale. Ponadto, lipopolisacharydy stanowiące integralną część błony bakterii Gram-ujemnych, wskutek wpływu na receptory endotelinowe hamują wydzielanie syntazy tlenu azotu w hepatocytach oraz stymulują komórki podporowe wątroby do nadmiernej produkcji tlenu azotu, co prowadzi do nasilonej reakcji skurczowej w łożysku naczyniowym w krążeniu wątrobowym [10]. Obecność antygenów bakteryjnych może mieć związek z zaburzeniami w miejscowym i systemowym układzie krążenia i może katalizować szereg patologicznych układów enzymatycznych prowadząc w konsekwencji do śmierci chorych z marskością wątroby. Terapie oparte o stosowanie antybiotyków i leków prokinetycznych redukują poziom endotoksyn w surowicy i przyczyniają się do poprawy stanu hemodynamicznego pacjentów ze upośledzoną funkcją wątroby.

SIBO jako czynnik usposabiający do powikłań u chorych z marskością wątroby

Do powikłań marskości wątroby mających związek z zaburzeniami mikroflory jelitowej należą: samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej, encefalopatia wątrobowa i zespół wątrobowo-nerkowy.

Samoistne zapalenie otrzewnej i zespół wątrobowo-nerkowy

Samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej (*spontaneous bacterial peritonitis* – SBP) występuje u 10-30% chorych z wodobrzuszem i jest najczęstszą przyczyną niewydolności nerek u chorych z marskością wątroby. SBP powstaje w wyniku zakażenia płynu puchlinowego bez wyraźnego źródła infekcji. U części chorych w badaniach bakteriologicznych nie udaje się zidentyfikować czynnika zakaźnego, natomiast przy użyciu metody reakcji łańcuchowej polimerazy – PCR

stwierdza się obecność bakteryjnych kwasów nukleinowych, pochodzących prawdopodobnie ze światła przewodu pokarmowego [7]. Zespół wątrobowo-nerkowy (*hepatorenal syndrome* – HRS) występuje u ok. 15% chorych przyjmowanych do szpitala z powodu napiętego wodobrzusza. Ponad 50% zgonów w przebiegu marskości wątroby spowodowanych jest niewydolnością nerek. Mechanizm HRS jest złożony. U podstaw jego leżą m.in. zmiany hemodynamiczne powodujące upośledzenie perfuzji nerek oraz aktywacja nerkowego układu współczulnego prowadząca do obkurczenia tętniczek doprowadzających, a także wzmożona synteza mediatorów wazoaktywnych. Przyjmuje się, że HRS ma pośrednio związek z zaburzeniami mikroflory jelitowej poprzez reakcję naczyń na zwiększoną syntezę cytokin zapalnych i tlenu azotu w wyniku działań endotoksyn pochodzących ze światła jelita, która przyczynia się do rozszerzenia łożyska trzewnego. W przeprowadzonych badaniach wykazano korelację pomiędzy wysokim stężeniem cytokin prozapalnych w surowicy i płynie otrzewnowym a niewydolnością nerek i zwiększeniem śmiertelności [11]. Przywrócenie równowagi w ekosystemie jelitowym w istotny sposób wpływa na hamowanie powyższych mechanizmów, a tym samym polepsza rokowanie chorych z zespołem wątrobowo-nerkowym.

Encefalopatia wątrobowa

Encefalopatia wątrobowa jest zespołem zaburzeń psychicznych i neuromotorycznych wywołanych uszkodzeniem czynności mózgu przez toksyny kumulujące się we krwi w wyniku wyłączenia mechanizmów detoksykacyjnych wątroby. Prawdopodobieństwo wystąpienia encefalopatii wątrobowej jest wprost proporcjonalne do stopnia zaawansowania marskości wątroby wg Child-Pugh [12]. Zaburzenia metaboliczne odpowiedzialne za jej wystąpienie mogą być indukowane krwawieniami do przewodu pokarmowego, infekcją lub zaparciami. Leczenie encefalopatii wątrobowej opiera się m.in. na działaniach terapeutycznych zmieniających skład flory bakteryjnej przewodu pokarmowego. Istotą tych działań jest obniżenie stężenia toksycznych produktów przemiany pochodzenia bakteryjnego ze światła jelita, przede wszystkim amoniaku. Celem są bakterie wytwarzające ureazę rozkładającą związki białkowe do amoniaku i innych neurotoksyn. Do normalizacji ekosystemu bakteryjnej flory jelitowej stosuje się antybiotyki niewchłanialne z przewodu pokarmowego (np. ryfaksyminę) oraz niewchłaniające się w przewodzie pokarmowym disacharyd laktulozę. Ta ostatnia stanowi pożywkę dla wzrostu bakterii sacharolitycznych w jelicie grubym, które hamują rozwój mikroflory proteolitycznej przestarzałe nazywaną „bakteriami gnilnymi”. Bakterie z aktywnością proteolityczną odgrywają kluczową rolę w procesie metabolizowania białek. Większość przyjętych z pożywieniem białek jest trawiona i wchłaniania w jelicie cienkim. Białka docierające do jelita grubego nie mogą zostać wchłonięte. Rozpoczyna się dwustopniowy proces rozkładu, w którym białka pokarmowe w jelicie grubym ulegają proteolizie i dezaminacji do aminokwasów. Do najbardziej proteolitycznych bakterii należą bakterie z rodzaju *Escherichia*, *Proteus*, *Klebsiella* i *Clostridium*. Laktuloza poprzez wzrost kwasności środowiska jelita grubego ogranicza rozwój bakterii proteolitycznych, a tym samym zmniejsza wytwarzanie i wtórne wchłanianie związków amonowych.

Ponad połowa chorych z marskością wątroby może prezentować subkliniczne cechy encefalopatii, wykrywalne dopiero testami psychometrycznymi lub w oparciu o analizę

krytycznej częstości migotania (*Critical Flicker Frequency – CFF*) za pomocą urządzenia HEPAtonorm Analyzer. Z doświadczeń klinicznych wynika, że zaburzenia funkcji poznawczych w subklinicznej encefalopatii są całkowicie odwracalne u większości pacjentów poprzez modyfikację flory bakteryjnej przy zastosowaniu prebiotyków i probiotyków [13].

SIBO w marskości wątroby

W ostatnich 10 latach zespół przerostu bakteryjnego jelita cienkiego pozostaje tematem ożywionych dyskusji w świecie medycznym. Rośnie zainteresowanie poddawanych pod dyskusję sugestiami dotyczącymi roli SIBO w patogenezie objawów chorób tak różnych jak celiakia, nieswoiste zapalenie jelit i – najbardziej kontrowersyjny – zespół jelita drażliwego.

Pierwsza wzmianka o zależności SIBO i marskości wątroby pojawiła się w 1957 [14].

Potwierdzenie częstego występowania SIBO u chorych z marskością wątroby stało się przyczynkiem do zbadania szczególnych zależności tych dwóch schorzeń.

Wyniki kilku badań wskazują na zdecydowanie częstsze występowanie SIBO u chorych z marskością wątroby, niezależnie od etiologii w porównaniu z osobami zdrowymi [15–19]. Pande i wsp. [19] stosując testy oddechowe wykazali, że SIBO występowało u 49% chorych z marskością wątroby a jedynie u 8% osób zdrowych. Ci sami autorzy, wykazali także, że częstość występowania SIBO wzrasta wraz z nasileniem zaawansowania marskości wątroby. W klasie A w skali Child-Pugh SIBO potwierdzono u 20% chorych, w klasie B – 52%, a w klasie C 73%. Oznacza to, że u chorych z niewyrównaną marskością wątroby SIBO występuje 3 razy częściej niż u chorych z wyrównaną marskością [19]. Zupełnie odmienne wyniki uzyskał Lakshmi i wsp. [20] Na podstawie dodatniego testu oddechowego rozpoznano SIBO u 18,6% chorych będących w klasie A skali Child -Pugh, w klasie B u 23,9% a w klasie C u 35,1%. Autorzy ci sugerują, że brak jest korelacji pomiędzy częstością występowania SIBO a stopniem zaawansowania marskości wątroby.

Innym badanym zagadnieniem była zależność występowania SIBO i SBP u chorych z marskością. W kilku badaniach wykazano wzrost częstości występowania SIBO u chorych z marskością z SBP [21,22], w innym sugerowano rolę SIBO u chorych z marskością jako czynnika predysponującego do wystąpienia SBP [23].

Zależność pomiędzy częstością występowania SIBO a stopniem nadciśnienia wrotnego i wodobrzuszem wykazali Bauer TM i wsp. oraz Casafont Morencos F i wsp. [15,17], natomiast Lakshmi C. P. [20] i wsp. nie potwierdzili tej obserwacji. Ponadto, nadciśnienie wrotne może przyczyniać się do rozwoju SIBO, poprzez wpływ na zaburzenia motoryki jelita cienkiego [24].

Pande C i wsp. [19] w badaniu przeprowadzonym na 62 chorych z marskością wątroby wskazują na korelację pomiędzy występowaniem SIBO a stężeniem bilirubiny i jednoczesnym występowaniem wodobrzusza. U chorych z wodobrzuszem i stężeniem bilirubiny powyżej 2 mg/dL SIBO stwierdzano się u 82%, podczas kiedy u chorych bez wysokiego poziomu bilirubiny i bez wodobrzusza zespół ten występował tylko u 10%.

Tabela 1. Antybiotyki stosowane w zespole przerostu bakteryjnego wraz z dawkowaniem dla dorosłych.

Antybiotyk	Dawkowanie
Ciprofloksacyna	500 mg 2 × dziennie
Norfloksacyna	800 mg 1 × dziennie
Metronidazol	500 mg 3 × dziennie
Biseptol	960 mg 2 × dziennie
Doksycyclina	100 mg 2 × dziennie
Amoksycylina z kwasem klawulanowym	875 mg 2 × dziennie
Tetracyklina	500 mg 2 × dziennie
Ryfaksymina	400 mg 3 x dziennie
Klindamycyna	300 mg 3 × dziennie

SIBO u chorych z marskością wątroby, może być głównym czynnikiem ryzyka dla translokacji bakteryjnej, a zwłaszcza u tych z wodobrzuszem [26]. O związku translokacji bakteryjnej z SIBO świadczy fakt obecności tych samych bakterii w węzłach krezkowych położonych w pobliżu odpowiednich odcinków jelita cienkiego, w których wykazano zespół przerostu bakteryjnego [25].

SIBO w marskości wątroby – implikacje terapeutyczne.

Antybiotykoterapia

Zastosowanie antybiotyków u chorych z marskością wątroby poprawia motorykę przewodu pokarmowego zmniejszając tym samym ilość patogennych bakterii w świetle jelita. Zastosowanie antybiotyków we wczesnej fazie krwawienia z żyłaków przełyku wydłuża okres do nawrotu krwawienia, zmniejsza ryzyko wystąpienia dodatkowych powikłań. Antybiotykoterapia stanowi podstawę leczenia SBP. Stosowanie laktulozy i nieabsorbowanych antybiotyków są ugruntowanymi w praktyce klinicznej metodami terapii encefalopatii wątrobowej. Skuteczność antybiotyków zastosowanych u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby jest pośrednim dowodem na udział flory bakteryjnej w patogenezie powikłań marskości. Efektywna antybiotykoterapia SIBO jest oparta na zastosowaniu antybiotyków o spektrum działania obejmującym jelitowe bakterie tlenowe i beztlenowe. Terapia powinna trwać od 7–14 dni. Poprawa objawów subiektywnych, takich jak wzdęcia czy biegunki następuje zwykle w pierwszych dniach terapii.

Stosowane antybiotyki i ich dawkowanie przedstawiono w Tabeli 1.

Ponieważ w wielu przypadkach nie można usunąć przyczyny wystąpienia SIBO 7–14 dniową antybiotykoterapię stosuje się raz w miesiącu. Antybiotyki należy zmieniać rotacyjnie ze względu na możliwość powstania oporności. Stosowanie antybiotykoterapii może jednak przyczynić się do wystąpienia biegunki wywołanej przez *Clostridium difficile*.

Bardzo ważną częścią leczenia jest wyrównanie niedoborów związanych z zespołem złego wchłaniania. Osoby wyniszczone

wymagają suplementacji żywieniowej. Dobre wyniki u niektórych chorych przynosi zastosowanie diety bezlaktozowej, która łagodzi wzdęcia i biegunki osmotyczne. Wskazane jest uzupełnienie niedoborów witaminowych, zwłaszcza rozpuszczalnych w tłuszczach, czasami witaminy B₁₂ oraz uzupełnienie wapnia i magnezu.

Prokinetyki i beta-adrenolityki

Prokinetyki poprawiają motorykę przewodu pokarmowego, wpływając na zmniejszenie patogennych bakterii w świetle jelita. Natomiast nieselektywne beta-adrenolityki redukują ciśnienie w układzie wrotnym. Efekt ten jest prawdopodobnie inicjowany już na poziomie jelitowym-beta adrenolityki działając poprzez układ sympatyczny przyspieszając pasaż jelitowy, prowadząc tym samym do zmniejszenia patogenów bakteryjnych w świetle jelita, co skutkuje obniżeniem ciśnienia wrotnego [27].

Probiotyki

Jak już powyżej wspomniano, znanym zjawiskiem w marskości wątroby jest translokacja bakterii i bakteryjnych produktów przemiany materii ze światła jelita do krezkowych węzłów chłonnych i narządów jamy otrzewnej, spowodowanych nadmiernym rozrostem bakterii Gram-ujemnych w początkowym odcinku jelita cienkiego, zwiększeniem przepuszczalności bariery jelitowej oraz upośledzeniem nieswoistej odpowiedzi immunologicznej. Zastosowanie antybiotyków u chorych z marskością wątroby z SIBO znacznie poprawia rokowanie u chorych zarówno z SBP, krwawieniem z żyłaków przełyku, jak również stanowi podstawę terapii encefalopatii wątrobowej. Przewlekła antybiotykoterapia związana jest jednak z licznymi działaniami niepożądanymi i rozwojem oporności bakterii, co ogranicza ich stosowanie. Dlatego też w ostatnich latach wielu badaczy skierowało swoją uwagę na ocenie zakresu zastosowania probiotyków w przewlekłych schorzeniach wątroby.

Probiotyki poprawiają funkcje nabłonka jelitowego, zwiększają wydzielanie śluzu, przez co hamują namnażanie innych gatunków bakterii niszczących integralność bariery jelitowej. Mechanizm działania probiotyków jest złożony. Udowodniono, że ich podawanie pozytywnie wpływa na skład mikroflory jelitowej i wiąże się ze zwiększeniem się ilości „ochronnych” bakterii ureazo-ujemnych. Ponadto dowiedziono, że probiotyki poprawiają funkcję nabłonka i zwiększają integralność bariery jelitowej, m.in. przez stymulację wytwarzania głównych białek obwódki zamykającej (*ang. tight junction*): okludyny i ZO-1. Zmniejszają w ten sposób translokację bakterii i bakteryjnych produktów przemiany materii poza przewód pokarmowy, zapobiegając uwalnianiu cytokin prozapalnych, regulując stężenie NO wolnych rodników zarówno w wątrobie jak i obwodowo. Bakterie probiotyczne ponadto bezpośrednio działają na komórki immunokompetentne, głównie poprzez receptory TLR (*ang. toll-like receptors*), biorąc udział w rozwoju i dojrzewaniu tkanki limfatycznej układu pokarmowego – GALT (*ang. gut associated lymphoid tissue*). [27] Probiotyki wykazują działanie immunomodulujące, obniżając prozapalną odpowiedź cytokin. Niektóre szczepy bakterii probiotycznych w jelitach zwiększają liczbę komórek NK (*ang. natural killers*), zmniejszają aktywność makrofagów i limfocytów oraz wpływają na syntezę interferonu gamma i IgA. Z badań w modelu mysim

wynika, że zablokowanie białka NK-kB zapobiega uszkodzeniu wątroby indukowanemu obecnością lipopolisacharydów, stąd implikacje terapeutyczne do stosowania probiotyków u chorych z marskością i SIBO [28].

Szczególnie ważne wydaje się zastosowania probiotyków w prewencji SBP, gdyż w patogeniezie tego zaburzenia istotną rolę odgrywa zakażenie płynu puchlinowego szczepami pochodzącymi ze światła jelita poprzez translokację bakterienną [28]. Jednakże dotychczas nie przeprowadzono takich badań wśród chorych z marskością wątroby.

W ciągu ostatnich kilkunastu lat probiotyki budzą zrozumiałe entuzjazm zarówno badaczy, lekarzy klinicystów jak i firm farmaceutycznych i producentów żywności. Ponadto w fachowej prasie medycznej pojawiają się publikacje dotyczące nie tylko możliwości zastosowania ich w chorobach wątroby, ale i o leczeniu probiotykami zakażeń okołoooperacyjnych, nieswoistych zapaleń jelit, biegunki poantybiotykowej, rzekomobłoniastego zapalenia jelit jak i prewencji raka jelita grubego. Nie dziwi więc fakt ich powszechnej dostępności w aptekach. Należy jednak pamiętać, że tylko niewielka część probiotyków ma poznany mechanizm działania, a z kolei wśród przebadanych szczepów tylko nieliczne mają właściwości przeciwzapalne i protekcyjne. Okazało się, że bakterie charakteryzują się różnym, niejednokrotnie antagonistycznym działaniem. Efekt ich podawania jest więc w dużej mierze zależny nie tylko od dawki, ale i rodzaju zawartych w nich szczepów bakteryjnych [29]. Wśród licznych pozytywnych publikacji na temat szerokiego zastosowania probiotyków pojawiły się też i takie, które opisują przypadki posocznicy i zapalenia wsierdza spowodowane przez *Lactobacillus* i *Saccharomyces cerevisiae*. Powikłania te występują prawie jedynie u ciężko chorych z zaburzeniami ich odporności [30].

Problem potencjalnego niekorzystnego działania w różnych chorobach, w tym marskości wątroby, pozostaje nadal w sferze hipotez, które zapewne niebawem zostaną poparte licznymi badaniami klinicznymi. Przy podejmowaniu decyzji o włączeniu probiotyków u chorych z marskością wątroby należy dobierać preparat o najlepiej udowodnionym działaniu, którego bezpieczeństwo stosowania potwierdzone zostało wynikami kontrolowanych badań klinicznych pamiętając o fakcie występowania powikłań po tej terapii u chorych ze schyłkową niewydolnością wątroby [27].

Podsumowanie

Zespół przerostu bakteryjnego jelita cienkiego występuje często u chorych z marskością wątroby, co może predysponować do wystąpienia spontanicznego zapalenia otrzewnej i encefalopatii wątrobowej. Wykazano, że SIBO indukuje procesy zapalne. Korelacja między częstością występowania SIBO a zaawansowaniem marskości i nadciśnienia wrotnego nie jest jednoznaczna. Wykazanie częstego współistnienia SIBO i marskości wątroby powinno pociągać za sobą pewne implikacje terapeutyczne, mające na celu zmniejszenie udziału tego zespołu w rozwoju powikłań marskości, a co za tym idzie zmniejszanie śmiertelności. Należy założyć, że wczesna diagnostyka SIBO u chorych z marskością wątroby i zastosowanie odpowiednich schematów leczenia znacząco ograniczy częstość występowania powikłań.

1. Almeida J, Galhenage S, Yu J, Kurtovic J i wsp.: Gut flora and bacterial translocation in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol*, 2006; 12: 1493–502
2. Bauer TM, Steinbrückner B, Brinkmann FE i wsp.: Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96: 2962–72
3. Pande C, Kumar A, Sarin SK: Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009; 29: 1273–81
4. Sobieszczkańska BM: The influence of intestinal dysbiosis on human's health. *Gastroenterologia Pol*, 2008; 15: 287–90
5. Singh V, Toskes P: Small bowel bacterial overgrowth: presentation, diagnosis and treatment. *Curr Gastroenterol Rep*, 2003; 5: 365–72
6. Ramachandran A, Balasubramanian KA: Intestinal dysfunction in liver cirrhosis: Its role in spontaneous bacterial peritonitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2001; 16: 607–12
7. Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN i wsp.: Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut*, 2005; 54: 556–63
8. Bengmark S: Synbiotics and the mucosal barrier in critically ill patients. *Curr Opin Gastroenterol*, 2005; 21: 712–16
9. Rachmilewitz D, Katakura K, Karmeli F i wsp.: Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology*, 2004; 126: 520–28
10. Kamoun WS, Karaa A, Kresge N i wsp.: LPS inhibits endothelin-1-induced endothelial NOS activation in hepatic sinusoidal cells through a negative feedback involving caveolin-1. *Hepatology*, 2006; 43: 182–90
11. Dagher L, Moore K: The hepatorenal syndrome. *Gut*, 2001; 49: 729–37
12. Szczekliak A: Choroby wewnętrzne stan wiedzy na rok 2010 – rozdział VII Wawrzynowicz-Syczewska M
13. Thompson DG, Binfield P, De Belder A i wsp.: Extra intestinal influences on exhaled breath hydrogen measurements during the investigation of gastrointestinal disease. *Gut*, 1985; 26: 1349–52
14. Martini GA, Phear EA, Ruebner B i wsp.: The bacterial content of the small intestine in normal and cirrhotic subjects: relation to methionine toxicity. *Clin Sci (Lond)*, 1957; 16: 35–51
15. Bauer TM, Steinbrückner B, Brinkmann FE i wsp.: Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96: 2962–67
16. Chesta J, Silva M, Thompson L i wsp.: Bacterial overgrowth in small intestine in patients with liver cirrhosis. *Rev Med Chil*, 1991; 119: 626–32
17. Casafont Morencos F, de las Heras Castaño G i wsp.: Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci*, 1995; 40: 1252–56
18. Chen M, Sun G i wsp.: Small bowel bacterial overgrowth and endotoxemia in cirrhosis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2002; 41: 459–61
19. Pande C, Kumar A, Sarin SK: Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009; 29: 1273–81
20. Lakshmi CP, Ghoshal UC, Kumar S i wsp.: Frequency and factors associated with small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver and extra hepatic portal venous obstruction. *Dig Dis Sci*, 2010; 55: 1142–48
21. Chang CS, Chen GH, Lien HC et al: Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*, 1998; 28: 1187–89
22. Chang CS, Yang SS, Kao CH i wsp.: Small intestinal bacterial overgrowth versus antimicrobial capacity in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Scan J Gastroenterol*, 2001; 36: 92–96
23. Sánchez E, Casafont F, Guerra A: Role of intestinal bacterial overgrowth and intestinal motility in bacterial translocation in experimental cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig*, 2005; 97: 805–14
24. Gunnarsdottir SA, Sadik R, Shev i wsp.: Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol*, 2003; 98(6): 1362–70
25. Guarner C, Runyon BA, Young S i wsp.: Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *J Hepatol*, 1997; 26: 1372–78
26. Jun DW, Son BK, Kim SH i wsp.: Association between small intestinal bacterial overgrowth and peripheral bacterial DNA in cirrhotic patients. *Dig Dis Sci*, 2010; 55: 1465–71
27. Wunsch E, Marlicz W, Milkiewicz P: Probiotyki w przewlekłych schorzeniach wątroby. *Pol Mer Lek*, 2010; 174: 390–94
28. Marlicz W, Raszeja-Wyszomirska J, Ławniczak M, Milkiewicz P: Zaburzenia mikroflory jelitowej w marskości wątroby – potencjalne implikacje kliniczne i terapeutyczne. *Polish Gastroenterology*, 2008; 15: 195–99
29. Bengmark S: Bio-ecological control of chronic liver disease and encephalopathy. *Met Brain Dis*, 2009; 1: 223–36
30. Land MH, Boust-Stevens K, Wodds CR i wsp.: Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics*, 2005; 1: 178–81

Pacjent w podeszłym wieku z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C – czy rzeczywiście jest to pacjent „trudny do leczenia”?

Elderly chronic hepatitis C patient – is it really a „difficult to treat” patient ?

Krzysztof Jurczyk, Ewa Karpińska, Łukasz Laurans,
Anna Boroń-Kaczmarek

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, Szczecin, Polska

Summary: As in many developed countries around the world, so in Poland, we observe a tendency to a prolong the life span. Taking into account the fact that about 130–170 million people worldwide are chronically infected with HCV we should expect, that in the nearest future we will have increasing number of elderly patients infected with HCV. According to many previous studies the natural course of HCV infection varies between young and older subjects. Elderly patients with chronic HCV infection have been an understudied population owing to several factors, such as: exclusion criteria from clinical trials, fear of higher frequency of adverse events during antiviral therapy, comorbidities and interactions with other drugs. Although older patients experienced adverse events more frequently and had poorer treatment adherence, leading to inferior treatment efficacy, in particular among patients infected with genotype 1 HCV, PEG interferon + ribavirin treatment is effective in eliminating HCV and significantly reduces the progression of liver fibrosis and the risk of HCC in subjects older than 65 years of age. PEG interferon-based treatment should be offered to older persons, as these are the patients with the greatest potential benefit.

Słowa kluczowe: WZW C • interferon alfa • rybawiryna • leczenie

Key words: hepatitis C • interferon alpha • ribavirin • treatment

Adres do korespondencji: Krzysztof Jurczyk, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii PUM, ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin, Polska, e-mail: jurczykkrzysztof@interia.pl

Wstęp

Od lat, zarówno na świecie jak i w Europie, a także w Polsce, obserwuje się wydłużanie czasu życia społeczeństwa. Obecnie prognozowana długość życia dla osób urodzonych w 2009 r. w Polsce to dla kobiet – 80 lat, a dla mężczyzn – 71 lat – co stanowi wydłużenie życia w porównaniu do osób urodzonych w roku 1990 o 5 lat dla kobiet i 4 lata dla mężczyzn [1].

Według WHO obecnie za osoby starsze uznaje się ludzi po 60 roku życia. Szacuje się, że na chwilę obecną jest ich ponad 650 milionów, a do roku 2050 populacja ta osiągnie liczbę ponad 2 miliardów [2]. Fakt ten pociąga za sobą bardzo ważne konsekwencje i to nie tylko w dziedzinie ekonomii, gospodarki, opieki socjalnej, ale również wywiera bardzo znaczący wpływ na kierunki rozwoju współczesnej medycyny. Wyodrębnienie geriatrii jako osobnej dziedziny w medycynie było

tylko początkiem tego procesu. W chwili obecnej zagadnienia dotyczące pacjentów osiągających wiek podeszły stały się problemem wielodyscyplinarnym – budząc często u lekarzy obawy i lęk przed możliwymi dodatkowymi powikłaniami podczas stosowania standardowych metod leczenia u chorych starszych. Doskonale zdajemy sobie sprawę, że w badaniach klinicznych nad nowymi lekami, czy metodami leczniczymi, jednym z pierwszych kryteriów wykluczających jest wiek pacjenta – powyżej którego chorzy nie mogą uczestniczyć w badaniu. Powszechna znajomość tego faktu powoduje, że tak naprawdę wprowadzając „standardowe” – zaakceptowane przez towarzystwa naukowe i firmy ubezpieczeniowe, procedury medyczne u osób starszych podejmujemy się pewnego rodzaju wyzwania i działania na pograniczu „eksperymentu medycznego”.

Uwzględniając wzrastający udział osób starszych w społeczeństwach i światowe rozpowszechnienie zakażeń wirusem

zapalenia wątroby typu C nietrudno się domyślić, że w dziedzinie hepatologii problem terapii osób starszych będzie zagadnieniem o istotnym znaczeniu. W chwili obecnej szacunkowo około 3% ogólnej populacji jest zakażonych wirusem HCV, z czego około 130–170 mln ludzi ma przewlekłe zapalenie wątroby, 10–20% z nich w przyszłości rozwinię marskość wątroby, a u 5% zostanie stwierdzony rak pierwotny wątroby [3]. W badaniach populacji USA stwierdzono, że najwyższy odsetek osób zakażonych HCV występuje w przedziale 45–49 lat [4]. W badaniach włoskich wykazano zmienną zależność częstości występowania zakażenia HCV w stosunku do wieku, stwierdzając występowanie przeciwciał anti-HCV na poziomie 5% w przedziale wiekowym 58–67 lat i nieco mniejsze występowanie HCV po 67 roku życia (ok. 2%), chociaż inni badacze włoscy wykazywali nawet 11% występowanie przeciwciał anti-HCV u chorych w przedziale wiekowym 70–79 lat [5,6]. Według Amstronga i wsp. szacunkowo do 2015 roku w USA nastąpi 4-krotny wzrost nowo wykrytych zakażeń nawet do ponad 3 mln przewlekłe zakażonych osób, a ilość zgonów powiązanych z tym zakażeniem może się nawet potroić w ciągu najbliższych 20 lat [4]. Najnowsze badania amerykańskie już dziś potwierdzają, że szacunkowa liczba zakażonych w tym kraju to co najmniej 5,2 mln osób [7].

Badacze z Saint Louis University w Stanach Zjednoczonych przeprowadzili retrospektywne badanie kohortowe analizując dane ponad 10 tys. pacjentów zakażonych HCV, dotyczące jakości opieki nad tymi pacjentami. Na podstawie uzyskanych wyników ustalili czynniki, które negatywnie wpływają na dostępność pacjenta do świadczeń i to zarówno pod względem diagnostyki HCV, jak również leczenia czy całościowej opieki nad pacjentem. Nieoczekiwane dwoma głównymi istotnymi czynnikami, obniżającymi jakość świadczeń medycznych u chorych zakażonych HCV, okazały się być: wiek chorego – im starszy pacjent tym większe ryzyko pogorszenia świadczeń szczególnie widoczne u chorych po 60 roku życia, oraz współistnienie chorób towarzyszących [8].

Różnice w przebiegu zakażenia wirusem HCV w zależności od wieku pacjenta

Naturalny przebieg zakażenia HCV również może różnić się w zależności od wieku chorego. Pacjenci, u których doszło do zakażenia w starszym wieku, szybciej rozwijają marskość wątroby. Jeżeli do zakażenia HCV dochodzi u osoby w drugiej dekadzie życia, to 50% prawdopodobieństwo pojawienia się marskości wątroby nastąpi za około 33 lata, natomiast zakażenie u osoby powyżej 40 roku życia skutkuje ponad dwukrotnym przyspieszeniem włóknienia w wątrobie, a średni oczekiwany czas wystąpienia marskości (50% prawdopodobieństwa) w tej grupie chorych to około 16 lat [9]. Według innych autorów wyraźne przyspieszenie włóknienia następuje po 50 roku życia i to niezależnie od czasu trwania zakażenia, ale ściśle powiązane z dwoma innymi niezależnymi czynnikami progresji włóknienia: płcią męską i spożywaniem alkoholu. Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia marskości u mężczyzn w wieku 21–40 lat jest ponad 300 razy mniejsze niż w przedziale wiekowym 61–70 lat [10]. W innych badaniach również potwierdzono, że u osób starszych >65 roku życia szybciej dochodzi do marskości niezależnie od czasu trwania zakażenia [11]. Interesujące wydają się też obserwacje przeprowadzone przez Tong i wsp., którzy badali przebieg dobrze udokumentowanych potransfuzyjnych zakażeń HCV u 103 pacjentów zakażonych przed

50 rokiem życia i porównali z 28 pacjentami zakażonymi po 50 roku życia wykazując, że średni czas rozwoju marskości w pierwszej (młodszej) grupie wyniósł 23,6 lat, a w starszej 9,8 lat [12]. Obecnie trudno jednoznacznie stwierdzić, jaki jest mechanizm progresji włóknienia wraz z wiekiem, ale najbardziej prawdopodobnym wydaje się nałożenie kilku czynników jednocześnie. Niewątpliwie jednym z nich jest narastający stres oksydacyjny, poza tym duże znaczenie może odgrywać upośledzony przepływ krwi przez narządy wewnętrzne w tym i wątrobę, oraz zmniejszonej pojemności „mitochondrialnej” wątroby [13].

Analiza zaawansowania choroby w zależności od wieku wykazywała także pojawianie się coraz poważniejszych powikłań wraz z wiekiem chorych. Średni wiek pacjenta z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby – to 39,5 lat, przeciętny wiek chorych z marskością wątroby to 65,4 lat, a średnia dla wystąpienia raka pierwotnego wątroby to 70 lat. Oczywiście należałoby tutaj wziąć poprawkę na fakt, że im dłużej trwa zakażenie, tym większa szansa na powikłania [14]. Zwiększona istotnie częstość występowania powikłań w starszym wieku (>65 lat) niezależnie od czasu trwania zakażenia została wykazana przez Thabuta i wsp. w dużej analizie, w której częściej u osób starszych (14% vs. 4%) pierwszą manifestacją zakażenia były cięższe powikłania takie jak krwawienia z żyłaków przełyku, żółtaczka, wodobrzusze czy też rak pierwotny wątroby (HCC) [11].

Rak pierwotny wątroby u pacjentów w starszym wieku

Podobnie jak w przypadku przyspieszonego włóknienia, również często podnoszono kwestię większej skłonności do rozwoju raka pierwotnego w wątrobie zakażonej HCV wraz z wiekiem pacjenta. Analizując chorych z potransfuzyjnym zakażeniem HCV, u których rozpoznano HCC, wykazano, że u tych pacjentów, którzy ulegli zakażeniu w wieku >50 lat, średni czas do wykrycia HCC był 2 × krótszy, niż u chorych zakażonych w młodszym wieku (14,7 lat vs. 31,5 lat) [12]. Zbliżone wyniki uzyskali również badacze japońscy w podobnej grupie zakażonych potransfuzyjnie pacjentów [15]. Do ciekawych spostrzeżeń doszli inni badacze japońscy którzy analizowali 1096 pacjentów z rozpoznaniem HCC, podzielonych na 4 grupy wiekowe: D: >75 rż, C: 65–74 lat, B: 55–64 lat, A: <54 lat. Stwierdzili oni, że w najstarszej grupie chorych (D) istotnie częściej występowali pacjenci z marskością wątroby wyrównaną w klasie A wg Child-Pugh, poziomy: ALT, bilirubiny, PT-INR były istotnie niższe, a stężenie albumin zdecydowanie wyższe. Na podstawie tych badań naukowcy wyciągnęli wnioski, że u osób starszych HCC rozwija się na podłożu łagodniejszych zmian włókieniowych i zapalnych w wątrobie [16]. Kolejnym pytaniem, które pojawia się w związku z wiekiem i występowaniem HCC będzie zagadnienie jak wobec tego leczyć pacjentów w zaawansowanym wieku – czy oszczędzając, czy też agresywnie? Na to pytanie starali się odpowiedzieć włoscy badacze z grupy „Italian Liver Cancer” w badaniu wieloosrodkowym, przeprowadzonym w latach 1987–2004, analizując 1834 pacjentów z HCC podzielonych na dwie grupy wiekowe <70 i >70 lat. W tym badaniu starsza grupa chorych była związana z częstszym występowaniem chorób towarzyszących, lepszą funkcją wątroby i mniejszym stadium zaawansowania nowotworu, u starszych chorych częściej też wykonywano zabiegi mniej agresywne, rzadziej przeprowadzano operacje radykalne, ale czas przeżycia w obu

grupach był zbliżony [17]. Podobnie wnioski przedstawił badacz japończy w badaniu 704 pacjentów z HCC. Wprawdzie przeżycie pacjentów w grupie starszej ≥ 80 było krótsze niż w grupie osób < 80 roku życia, ale nie były to różnice istotne (odpowiednio dla grup: 1 roczne i 3-letnie wynosiło 54,1 i 28,1% vs. 69,9 i 43,2%; $p > 0,1$). W wieloczynnikowej analizie badacze wykazali, że niezależnymi czynnikami związanymi z przeżywalnością chorych z HCC w starszym wieku była obecność zakrzepicy w żyłach wrotnej i stopień zaawansowania marskości. Autorzy wskazywali na korzyści wynikające z agresywnej terapii, a nie z postępowania zachowawczego w grupie chorych ≥ 80 w celu wydłużenia życia tych chorych [18].

Mechanizmy związane z odmiennym przebiegiem zakażenia HCV i raka pierwotnego wątroby u osób w zaawansowanym wieku

Nie wydaje się, aby zjawisko łatwiejszego rozwoju HCC u osób starszych było związane tylko z rodzajem nowotworu i obecnością wirusa HCV, ale raczej jest to zjawisko powszechne i zależne od mechanizmu starzenia się organizmu i towarzyszącej mu większej skłonności do nowotworzenia. Postulowanym wyjaśnieniem tej zależności mogą być polimorfizmy i niestabilność kilku mikrosatelitarnych *loci* genomu, z których najbardziej zmiennymi wydają się być FES/FPS, a częstość ich zmian narasta wraz z wiekiem [19].

Z podobnego powodu jak HCC – prawdopodobnie wskutek sprawnej działającego układu odpornościowego u osób młodszych po świeżej infekcji wirusem WZW C, częściej może dojść do samoeliminacji wirusa niż w przypadku ostrego WZW C u osób starszych. Do takich wniosków doszli badacze amerykańscy porównując odsetek osób seropozytywnych w zakresie przeciwciał anti-HCV w stosunku do chorych ze stwierdzonym HCV-RNA w surowicy krwi. Spośród młodych osób poniżej 20 roku życia zakażonych HCV, tylko 30,1% miało stwierdzony materiał genetyczny wirusa w surowicy krwi, natomiast u pacjentów po 20 roku życia częstość występowania HCV-RNA w surowicy wzrastała aż do 75,6%, chociaż nie można też wykluczyć związku zanikania przeciwciał anti-HCV wraz z wiekiem u osób, które wyeliminowały zakażenie w przeszłości [20].

W odpowiedzi na zakażenie HCV układ odpornościowy angażuje limfocyty T, zarówno $CD4^+$ jak i $CD8^+$, jednakże gdy do zakażenia dochodzi u osoby starszej, to taka reakcja immunologiczna jest upośledzona z kilku powodów m.in., osłabieniu ulega funkcja limfocytów T powodując słabszą zdolność do aktywacji limfocytów naiwnych wobec nowych antygenów, jak również do powstawania komórek pamięci [21]. Wirus HCV należący do zmiennych antygenowo powoduje dodatkowo ciągłą stymulację komórek $CD8^+$ prowadząc bardziej do ich wyczerpania, niż w rzeczywistości do wytworzenia właściwej pamięci immunologicznej. Dodatkowo ciągłe podziały powodują skrócenie telomerów w limfocytach i utratę ekspresji genów dla $CD8^+$ – upośledzając odporność gospodarza. W dalszej kolejności zaburzenia będą dotyczyły układu cytokinowego ze spadkiem poziomu interleukiny 2 i zmianą kierunku odpowiedzi cytokinowej z typu Th1 w kierunku Th2. Podczas starzenia się występuje również tendencja do wzrostu stężenia interleukiny 6 i innych cytokin pro-zapalnych mogących nasilać zapalenie i towarzyszące temu włóknienie u chorych zakażonych HCV [22].

Leczenie przeciwwirusowe u starszych chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C

Wiedząc już, że przebieg zakażenia HCV u osób starszych jest bardziej gwałtowny, obarczony większą liczbą i szybszym występowaniem powikłań – zwłaszcza rozwoju raka pierwotnego wątroby – wydawałoby się, że powinna to być grupa chorych szczególnie predysponowana do wdrożenia leczenia przeciwwirusowego. W rzeczywistości stosunkowo niewiele jest badań klinicznych dobrze dokumentujących skuteczność, przebieg, występowanie powikłań i nawrotów zakażenia u chorych w zaawansowanym wieku. Po pierwsze, większość dużych badań klinicznych, wprowadzających na rynek leki – w tym i przeciwwirusowe, jako kryterium eliminujące z badania podaje wiek najczęściej > 75 lat. Średnia wieku pacjentów zakwalifikowanych do badań klinicznych nad HCV zazwyczaj waha się w granicach 40–50 lat. Trudno więc na podstawie tych danych, posiadając wiedzę o odrębnościach w przebiegu zakażenia HCV u osób starszych, generalizować wyniki i traktować je jako równoważne także dla osób w podeszłym wieku. Dodatkowymi czynnikami związanymi z niechęcią do leczenia przeciwwirusowego u osób starszych jest częstsze występowanie chorób towarzyszących, obawa przed większą liczbą powikłań związanych z działaniami ubocznymi leków w tej grupie wiekowej, czy też niechęć do wykonywania biopsji wątroby [23].

Już w latach 90. ubiegłego wieku zwracano uwagę na możliwości gorszej skuteczności monoterapii interferonem alfa w leczeniu pacjentów w zaawansowanym wieku z przewlekłym WZW C. We wczesnych analizach na stosunkowo nielicznych grupach – pomimo mniejszego odsetka skuteczności leczenia u osób starszych (o kilka procent) – nie wykazano, aby były to różnice istotne. W badaniach tych nie stwierdzano także zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych związanych z wiekiem osób leczonych [24,25]. Nieco później badacze japońscy zwracali uwagę na gorszą skuteczność leczenia przewlekłego WZW C interferonem w populacji japońskiej w stosunku do badań europejskich czy amerykańskich. W analizie okazało się, że poza płcią jedną z przyczyn jest relatywnie starsza populacja osób leczonych [26,27].

Po wprowadzeniu do leczenia rybawiryny coraz częściej wykazywano gorszą skuteczność terapii przeciwwirusowej u osób ≥ 60 roku życia (na poziomie 7,5% gorzej niż u młodszych), ale nie były to nadal różnice istotne. Znacząco częściej w starszej grupie dochodziło też do redukcji dawek rybawiryny [28]. Iwasaki i wsp. stosując nieco odmienne schematy leczenia wykazali, że wiek chorego może mieć znaczenie w efektywności leczenia przewlekłego WZW C wykazując nie tylko pogorszenie skuteczności leczenia w kolejnych przedziałach wiekowych (< 50 roku życia, 51–59 i ≥ 60 lat), ale także częstsze przerywanie leczenia – dochodzące do 77% w najstarszej grupie wiekowej [29].

Po wprowadzeniu do leczenia pegylowanych interferonów i uzyskaniu lepszych wyników leczenia, pojawiło się też więcej publikacji dotyczących leczenia osób starszych. Prawdopodobnie wynikało to również z większego doświadczenia lekarzy leczących, większych nadziei na skuteczność terapii także u pacjentów w zaawansowanym wieku i złągodzenia bezwzględnych przeciwwskazań do leczenia interferonem. W większości przeprowadzonych analiz wynika, że faktycznie wiek pacjenta może mieć znaczenie w osiągnięciu przetrwa-

odpowiedzi wirusologicznej (SVR). W pracy Antonucci'ego i wsp. wiek graniczny dla istotnie gorszej odpowiedzi wirusologicznej to 40 lat. Porównując SVR u 156 chorych w kolejnych przedziałach wiekowych skuteczność pomiędzy <40 a >40 była istotnie różna, ale pomiędzy 40-64 i >65 już nie było różnic w genotypie 1, a w genotypie 2 wiek w ogóle nie miał znaczenia dla osiągnięcia SVR [30]. Podobną analizę przeprowadzili również badacze japońscy dochodząc do nieco innych wniosków porównując 2 grupy wiekowe chorych <65 i >65 lat, również z podziałem na genotypy 1 i 2. Wykazali, że w grupie starszych pacjentów niezależnie od genotypu istotnie rzadziej uzyskiwano SVR (odpowiednio dla genotypu 1: 22,9% vs. 47,3%, a w genotypie 2: 65,6% vs. 82,9%). Częstsze też były działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii u grupie >65 lat (24,1 vs. 14,4%). W tym badaniu wskazano również na poprawę skuteczności leczenia pod warunkiem utrzymania >80% dawki należytą dla PEG IFN i >60% dawki należytą dla rybawiryny – w obu grupach wiekowych <65 i >65 lat (odpowiednio do 66,5% i 45,2%) [31]. W opracowaniu tajwańskim, bazującym na podobnym podziale wiekowym i zróżnicowaniu na genotypy 1 i 2 również wykazano gorszą skuteczność leczenia u chorych >65 roku życia (78,6% vs. 67,1% – niezależnie od genotypu). Po wyodrębnieniu genotypu 1: częstość uzyskiwania SVR w obu grupach wynosiła odpowiednio dla chorych <65 i >65 lat (75,9% vs. 51,9%), jednakże nie była to różnica statystycznie znamienne. Podobnie w genotypie 2 wiek nie miał znaczenia dla osiągnięcia SVR. Badacze wykazali także większą częstość nawrotów infekcji po zakończonym leczeniu – prawie dwukrotnie częściej w grupie starszej, ale i tu również nie wykazano istotności statystycznej. Znaczące różnice pojawiły się natomiast w grupach wiekowych <65 i >65 lat u chorych z genotypem 1 HCV pod względem przerwania terapii (7,4% vs. 33,3%) i utrzymania dawki należytą (reguła „80/80/80”) (70,4% vs. 29,6%) [32].

Opierając się na powyższych wnioskach w kolejnym badaniu podjęto próbę poprawy skuteczności leczenia przeciwwirusowego w przewlekłym WZW C poprzez ponad dwukrotne zwiększenie dawek rybawiryny. Badanych pacjentów podzielono ponadto na grupy w zależności od wieku <60 i >60 lat i dawki rybawiryny <3,0 g/kg i >3,0 g/kg. Zaobserwowano istotne różnice w nawrotach zakażenia po zakończeniu leczenia pomiędzy chorymi >60 lat z dawką RBV <3,0 g/kg a grupą młodszych chorych (<60 lat) z dawką RBV >3,0 g/kg – nawroty odpowiednio wynosiły 52% vs. 16%. Badacze dodatkowo dowiedli, że zwiększenie dawki RBV w grupie leczonych <60 roku życia istotnie zmniejszało częstość nawrotów do 11%. Taka zależność nie występowała jednak w grupie chorych starszych [33].

Nie wszystkie jednak publikacje potwierdzają statystycznie gorszą skuteczność leczenia u osób w podeszłym wieku. W doniesieniach europejskich w grupach chorych >65 roku życia osiągnęto SVR na poziomie >45% nie wykazując istotnych różnic w porównaniu z osobami <65 lat [11]. W innym badaniu z podziałem na wiek chorych (<60 i >60 lat) uzyskiwano SVR u starszych rzędu 33,3% vs. 51,2% u młodszych, ale bez istotności statystycznej. Podobnie jak i w poprzednich badaniach, także i w tym w starszej grupie częściej (choć nie istotnie) dochodziło do przedterminowego przerywania leczenia i redukcji dawek leków. Znacząco częściej objawy uboczne były stwierdzane u chorych młodszych, a jedynie skłonność do cytopenii (anemii, neutropenii i trombocytopenii) podczas terapii występowała istotnie częściej u chorych

>60 lat. Badanie to jednak było na dosyć małej grupie badanych (30 osób) i uwzględniało różne rodzaje interferonu, stąd prawdopodobnie trudności statystyczne [34].

W jeszcze innym badaniu, tym razem kontrolowanym i z zastosowaniem w leczeniu tylko pegylowanego interferonu z rybawiryną – chociaż też uwzględniającym tylko 30 osób w wieku >65 lat (ze średnią 70,2 lat) – SVR uzyskano w tej grupie wiekowej na poziomie 33% i był on znacząco prawie dwukrotnie niższy niż w grupie kontrolnej pacjentów młodszych [35].

W najnowszych doniesieniach w analizie dużej grupy pacjentów (uwzględniającej 108 chorych >65 lat) także nie wykazano żadnych różnic w skuteczności leczenia w grupach osób (<65 i >65 lat) zarówno w genotypie 1 jak i 2 (SVR odpowiednio 41,5% vs. 40,7% i 89,7 vs. 86,4%). Podobnie nie stwierdzono też większej częstości objawów ubocznych ani przerywania leczenia u chorych starszych. W analizie wieloczynnikowej zastosowanej w tym badaniu jedynie obecność wcześniejszej odpowiedzi wirusologicznej ETR (w 12. tygodniu leczenia) było istotnym czynnikiem prognostycznym osiągnięcia SVR. W opracowaniu tym, odnosząc się do wyników poprzednich badań, wysunięto ciekawą hipotezę opartą na użyciu w leczeniu mniejszej dawki Peg-IFN- α 2b (1,0 μ g/kg/tydz.). Głosi ona, że redukcja dawek leków przeciwwirusowych we wcześniejszej fazie leczenia, oparta na uważnej obserwacji działań ubocznych, może zapobiegać przerywaniu terapii i poprawiać SVR w grupie osób >65 roku życia [27].

W przeprowadzonej w naszej Klinice analizie danych spośród chorych leczonych PEG interferonem i rybawiryną w grupie wiekowej >60 lat SVR był o 10% niższy niż u chorych <60 roku życia – ale nie była to różnica istotna statystycznie. Częstość występowania powikłań była natomiast zbliżona w obu grupach, istotnie częściej stwierdzaliśmy jedynie bóle stawowe w grupie chorych starszych [dane własne nie publikowane].

Wnioski

Mając do czynienia z pacjentem starszym z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C będziemy napotykać na wiele trudności podczas diagnostyki, prognozowania i ostatecznie kwalifikowania chorych do leczenia przeciwwirusowego. Naturalny przebieg zakażenia HCV u osób starszych niewątpliwie różni się od oczekiwanego u osób młodszych – dobrze udokumentowanego w wielu badaniach naukowych. Musimy pamiętać, że większość badań klinicznych z założenia nie akceptuje osób starszych – przede wszystkim z obawy o możliwość zgonu chorego przed zakończeniem badania. Dodatkowo zarówno badacze jak i lekarze praktycy dobrze wiedzą, że pacjent w wieku podeszłym jest często obciążony znaczną liczą chorób towarzyszących, statystycznie przyjmując z tego powodu więcej leków, których interakcji z lekami przeciwwirusowymi nie jesteśmy w stanie przewidzieć. Obawiamy się również stosować bardziej inwazyjne procedury medyczne takie jak np. biopsję wątroby, która jest przecież „złotym standardem” kwalifikacji do leczenia przeciwwirusowego. Z drugiej zaś strony zastosowanie metod alternatywnych do biopsji, takich jak elastografia, FibroScan, FibroTest-ActiTest itp. stawia przed nami pytanie o ich równoważność w analizie chorych w podeszłym wieku – również i te metody były analizowane dla ogólnej populacji. Faktycznie pacjenci w wieku podeszłym są rzadziej rozważani i kwalifikowani do

leczenia PEG interferonem i rybawiryną – chociaż to u nich przebieg zakażenia jest przecież cięższy, z licznymi powikłaniami, a skuteczność leczenia przeciwwirusowego wydaje się być gorsza z większą ilością nawrotów po zaprzestaniu podawania leków (zwłaszcza w genotypie 1 HCV).

Kiedy warto więc rozważać leczenie pacjentów zakażonych HCV, a będących w zaawansowanym wieku? Odpowiedzi jednoznacznej oczywiście nikt nie jest w stanie udzielić. Na pewno jeżeli istnieją przeciwwskazania bezwzględne do leczenia PEG interferonem, czy rybawiryną, to takiego leczenia nie powinniśmy wprowadzać. Podjęcie decyzji co do rozpoczęcia leczenia u osób starszych powinno być zindywidualizowane i oparte na rzetelnej analizie ryzyka względem korzyści dla pacjenta. Niewątpliwie takie leczenie powinno być rozważane u chorych z zaawansowanym włóknieniem lub z obecną marskością wątroby, zwłaszcza przy prawdopodobnym bardzo długim okresie obecności HCV oraz przy innych czynnikach sprzyjających rozwojowi raka pierwotnego wątroby (jak np. przebyta lub obecna infekcja HBV) – w celu zapobiegania rozwojowi HCC [36]. Według rekomendacji w USA terapia PEG interferonem i rybawiryną powinna być rozważana do 75 roku życia chorego. Wówczas gdy oczekiwana długość życia chorego wynosi 10,3 dla mężczyzn i 12,4 lat dla kobiet [22]. W Polsce takich wytycznych nie posiadamy, ale opierając się na oczekiwanej długości życia

w warunkach naszego kraju można by się pokusić o analizę statystyczną, lub też przyjąć model amerykański (obecna oczekiwana średnia długość życia w obu krajach to 76 lat, a ryzyko zgonu przed 60 rokiem jest o ok. 0,36% większe w Polsce) [1].

Dodatkowe nadzieje możemy wiązać z pojawieniem się nowych leków (takich jak telaprewir czy boceprewir oraz innych, będących w fazie badań) w terapii przewlekłego WZW C. Wprawdzie obecnie nie posiadamy dokładniejszych danych dotyczących skuteczności, tolerancji i działań niepożądanych u chorych w podeszłym wieku, leczonych terapią trójkową (PEG-IFN, rybawiryna + lek o bezpośrednim działaniu na wirusa (DAAD)), ale być może będzie to dobra alternatywa dla pacjentów leczonych wcześniej nieskutecznie. W ostatnich latach coraz częściej wspomina się o nowych możliwościach wprowadzenia do leczenia terapii wielolekowych bez zastosowania interferonu. Leczenie tego rodzaju mogłoby się okazać znakomitą alternatywą dla osób, które mają przeciwwskazania do leczenia interferonem, m.in. mogłaby skorzystać z tej opcji spora grupa pacjentów w podeszłym wieku ze zdekomensowaną marskością wątroby, zaawansowanymi chorobami układu krążenia, czy chorobami autoimmunologicznymi.

Piśmiennictwo:

1. http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS2011_Full.pdf [on-line dostęp: 20 marzec, 2012]
2. <http://www.who.int/features/factfiles/ageing/en/index.html> access march 20, 2012 [on-line dostęp: 20 marzec, 2012]
3. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html> [on-line dostęp: 20 marzec, 2012]
4. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS: The past incidence of hepatitis C infection for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology*, 2000; 31: 777–82
5. Baldo V, Floreani A, Menegon T i wsp.: Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the elderly: a seroepidemiological study in a nursing home and in an open population. *The Collaborative Group. Gerontology*, 2000; 46: 194–98
6. Mazzeo C, Azzaroli F, Giovanelli S i wsp.: Ten year incidence of HCV infection in northern Italy and frequency of spontaneous viral clearance. *Gut*, 2003; 52: 1030–34
7. Chak E, Talal AH, Sherman KE i wsp.: Hepatitis C virus infection in USA: an estimate of true prevalence. *Liver Int*, 2011; 31(8): 1090–101
8. Kanwal F, Schnitzler MS, Bacon BR i wsp.: Quality of care in patients with chronic hepatitis C virus infection: a cohort study. *Ann Intern Med*, 2010; 153(4): 231–39
9. Minola E, Prati D, Suter F i wsp.: Age at infection affects the long-term outcome of transfusion-associated chronic hepatitis C. *Blood*, 2002; 99(12): 4588–91
10. Torres M, Poynard T: Risk factors for liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Ann Hepatol*, 2003; 2(1): 5–11
11. Thabut D, Le Calvez S, Thibault V i wsp.: Hepatitis C in 6,865 patients 65 yr or older: a severe and neglected curable disease? *Am J Gastroenterol*, 2006; 101(6): 1260–67
12. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL: Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med*, 1995; 332: 1463–66
13. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F i wsp.: Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2001; 34(5): 730–39
14. Watson JP, Brind AM, Chapman CE i wsp.: Hepatitis C virus: epidemiology and genotypes in the north east of England. *Gut*, 1996; 38(2): 269–76
15. Ohishi W, Kitamoto M, Aikawa H i wsp.: Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection in Japan. *Scand J Gastroenterol*, 2003; 38: 894–900
16. Takata A, Kuromatsu R, Ando E i wsp.: HCC develops even in the early stage of chronic liver diseases in elderly patients with HCV infection. *Int J Mol Med*, 2010; 26(2): 249–56
17. Mirici-Cappa F, Gramenzi A, Santi V i wsp.: Italian Liver Cancer Group Treatments for hepatocellular carcinoma in elderly patients are as effective as in younger patients: a 20-year multicentre experience. *Gut*, 2010; 59(3): 387–96
18. Dohmen K, Shirahama M, Shigematsu H i wsp.: Optimal treatment strategy for elderly patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 2004; 19(8): 859–65
19. Neri S, Gardini A, Facchini A i wsp.: Mismatch repair system and aging: microsatellite instability in peripheral blood cells from differently aged participants. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005; 60(3): 285–92
20. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV i wsp.: The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med*, 1999; 341(8): 556–62
21. Pawelec G, Barnett Y, Forsey R i wsp.: T cells and aging, January 2002 update. *Front Biosci*, 2002; 7: 1056–183
22. Marcus EL, Tur-Kaspa R: Chronic hepatitis C virus infection in older adults. *Clin Infect Dis*, 2005; 41(11): 1606–11
23. Mindikoglu AL, Miller RR: Hepatitis C in the elderly: epidemiology, natural history, and treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009; 7(2): 128–34
24. Horiike N, Masumoto T, Nakanishi K i wsp.: Interferon therapy for patients more than 60 years of age with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*, 1995; 10: 246–49
25. Van Thiel DH, Friedlander L, Caraceni P i wsp.: Treatment of hepatitis C virus in elderly persons with interferon alpha. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1995; 50: 330–33
26. Hayashi J, Kishihara Y, Ueno K i wsp.: Age-related response to interferon alpha treatment in women vs. men with chronic hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med*, 1998; 158: 177–81
27. Nishikawa H, Iguchi E, Koshikawa Y i wsp.: The effect of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C infection in elderly patients. *BMC Research Notes*, 2012; 5: 135
28. Honda T, Katano Y, Urano F i wsp.: Efficacy of ribavirin plus interferon-alpha in patients aged > or =60 years with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007; 22: 989–95

29. Iwasaki Y, Ikeda H, Araki Y i wsp.: Limitation of combination therapy of interferon and ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2006; 43: 54–63
30. Antonucci G, Longo MA, Angeletti C i wsp.: The effect of age on response to therapy with peginterferon alpha plus ribavirin in a cohort of patients with chronic HCV hepatitis including subjects older than 65 yr. *Am J Gastroenterol*, 2007; 102(7): 1383–91
31. Kainuma M, Furusyo N, Kajiwara E i wsp.: The Kyushu University Liver Disease Study Group: Pegylated interferon α -2b plus ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*, 2010; 16(35): 4400–9
32. Huang CF, Yang JF, Dai CY i wsp.: Efficacy and safety of pegylated interferon combined with ribavirin for the treatment of older patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis*, 2010; 201(5): 751–59
33. Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M i wsp.: Age and total ribavirin dose are independent predictors of relapse after interferon therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis. *Antivir Ther*, 2012; 17(1): 35–43
34. Nudo CG, Wong P, Hilzenrat N i wsp.: Elderly patients are at greater risk of cytopenia during antiviral therapy for hepatitis C. *Can J Gastroenterol*, 2006; 20: 589–92
35. Floreani A, Minola E, Carderi I i wsp.: Are elderly patients poor candidates for pegylated interferon plus ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C? *J Am Geriatr Soc*, 2006; 54: 549–50
36. Imai Y, Tamura S, Tanaka H i wsp.: Reduced risk of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in aged patients with chronic hepatitis C is limited to sustained virological responders. *J Viral Hepat*, 2010; 17: 185–91

Hepatotoksyczność ziół – niedoceniony problem

Hepatotoxicity of herbal remedies – an underestimated problem

Marta Wawrzynowicz-Syczewska

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii PUM w Szczecinie, Szczecin, Polska

Summary: There is a growing popularity of the complementary and alternative medicine all over the world because of an easy accessibility and no need of expert consultations. Marketing of herbal remedies has increased several times recently. There is a common belief that anything natural is safe and people do not consider the possible toxicity and rarely inform their physicians that they take herbal products. This growing popularity of natural medicine goes together with an increasing number of cases of herbal hepatotoxicity. It encompasses a range of hepatic pathologies from abnormal liver tests through acute and chronic hepatitis to the massive hepatic necrosis with fulminant course and fatality. A sinusoidal obstructive syndrome (SOS) has been described in relation to some of the herbal products. Explanations include: interactions with concurrently taken conventional medicines, nonadherence to recommended doses, newer and more active biologically formulations, individual susceptibility, botanic misidentification, adulterants and contaminations. An increase of public awareness about pros and cons of herbal remedies use is mandatory. There are a few rules that should be followed to make this treatment safe and useful: clear indications, use of adequately labeled herbs, appropriate dosing, check for the possible interactions with the conventional drugs.

Słowa kluczowe: preparaty ziołowe • hepatotoksyczność • cytochrom P-450 • reakcja idiosyncratyczna • nadwrażliwość

Key words: herbal remedies • hepatotoxicity • idiosyncratic reaction • CYP-450 • hypersensitivity

Adres do korespondencji: Marta Wawrzynowicz-Syczewska, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii PUM w Szczecinie, Szczecin, Polska

Polska należy do liderów europejskich w sprzedaży leków bez recepty. W 2010 r. Polacy przeznaczyli na ten cel prawie 4 mld złotych, w tym na jeden tylko ibuprofen ponad 70 mln. W ostatnich latach odnotowano 20% wzrost sprzedaży sklepowej leków, a dużą ich część, bo ponad 12%, stanowią rozmaite preparaty ziołowe. Wg oficjalnych danych w ostatnim dziesięcioleciu Polacy zwiększyli zakup ziół ok. 5-krotnie, ale jest to zapewne wartość niedoszacowana z uwagi na rozpowszechnienie zakupów przez Internet i sprowadzanie leków ziołowych drogą pocztową. Często zamawiane są preparaty źle bądź w ogóle niekonfekcjonowane, o bliżej nieznanym składzie, o nieprecyzyjnie podanym wskazaniu (np. zachwalane jako środki witalizujące, poprawiające potencję, odporność, tonizujące, itp.), o nieznanach objawach ubocznych i zwłaszcza niewiadomych interakcjach z innymi lekami.

W krajach uprzemysłowionych panuje bez wątpienia moda na medycynę uzupełniającą i alternatywną, stąd rośnie

popularność leków opartych na produktach naturalnych. Klasyczny argument przemawiający za ich stosowaniem, podnoszony przez konsumentów tych leków, to wielowiekowa tradycja ziołolecznictwa na świecie. Panuje zakorzenione od wieków przekonanie, że to co naturalne, jest zdrowe, a przynajmniej nieszkodliwe. Dziwi więc narastająca liczba doniesień o hepatotoksyczności ziół stosowanych w medycynie ludowej od stuleci i cieszących się sławą preparatów bezpiecznych. Można to wyjaśnić dość powszechnym nieprzestrzeganiem dawkowania, bo nie przywiązuje się do tego takiej wagi, jak do dawkowania leków tradycyjnych, interakcją z lekami konwencjonalnymi, jednocześnie przyjmowanymi przez pacjenta, stosowaniem nowszych, bardziej aktywnych biologicznie receptur, złą botaniczną identyfikacją rośliny czy w końcu wrażliwością osobniczą na niektóre wprowadzane z odległych stron preparaty, które u rdzennej ludności nie wywołują istotnych objawów ubocznych (np. zwiększona wrażliwość przedstawicieli rasy kaukaskiej na specyfik o nazwie kava z uwagi na niską ekspresję CYP2D6).

Dużym problemem jest nieprzyswajanie przez pacjenta wagi do stosowania preparatów ziołowych, albo ukrywanie tego faktu, zwłaszcza jeżeli przyjmowane są jako uzupełnienie albo „wzmocnienie” przepisanej terapii poza wiedzą lekarza. Tylko 20–30% chorych przyznaje się podczas wywiadu do zażywania ziół. Sami lekarze też często o to nie pytają, zapominając, że pacjenci przyjmują wiele środków na własną rękę, albo za poradą przysłowiowej Goździkowej, w przekonaniu o ich nieszkodliwości. Śledzenie czy też ujawnienie związku objawów niepożądanych ze stosowaniem preparatów ziołowych jest zatem nienależyte, a wręcz niemożliwe, a używanie przez chorych ziół trudne do kontroli oraz monitorowania. Zioła, uważane za suplement diety i sprzedawane jako środki spożywcze, nie są obwarowane tak rygorystycznymi przepisami przy wprowadzaniu na rynek, jak leki konwencjonalne. W tym względzie brak jest w wielu krajach uregulowań ze strony instytucji nadzorujących rynek farmaceutyczny. Producent nie jest zobowiązany do przeprowadzania przedklinicznych badań toksyczności związku ani prowadzenia badań klinicznych w celu potwierdzenia bezpieczeństwa i tolerancji leku ziołowego. Jest jedynie zobowiązany do podania składu preparatu oraz oświadczenia, że produkt nie zawiera substancji szkodliwych dla zdrowia. Udowodnienie toksyczności danego preparatu ziołowego (podobnie jak każdego innego suplementu diety) spoczywa na konsumencie albo zgłaszającej taką ewentualność instytucji medycznej. Właściwe zidentyfikowanie toksycznego składnika utrudnia brak albo nieprecyzyjna etykieta (zwłaszcza jak lek pochodzi z kraju trzeciego świata i sprzedawany jest w postaci liści, proszku, ziaren czy „sezonowej” herbaty), wieloskładnikowość preparatu, istotne różnice w składzie w zależności od serii, fałszowanie składu albo obecność zanieczyszczeń. W niektórych lekach ziołowych znajdowano domieszki konwencjonalnych środków farmakologicznych, takich jak sterydy, niesterydowe leki przeciwzapalne czy benzodiazepiny, a w preparatach, będących podstawą naturalnej medycyny hinduskiej (*ayurvedic remedies*), wykryto metale ciężkie, takie jak arsen, rtęć i ołów. Należy podkreślić, że dostępność do odpowiednio wyposażonych laboratoriów, które byłyby w stanie rozpoznać skład preparatu i potwierdzić podejrzewaną toksyczność, jest bardzo ograniczona. Powyższe powoduje, że poza przypadkami bardzo dobrze udokumentowanymi w literaturze medycznej, powiązanie cech uszkodzenia wątroby ze stosowaniem danego preparatu ziołowego jest bardzo trudne, a wręcz niemożliwe. Tym niemniej jednak w każdym przypadku niewyjaśnionego zapalenia wątroby należy wziąć pod uwagę hepatotoksyczność preparatu ziołowego i pogłębić wywiad od pacjenta o taką ewentualność.

Hepatotoksyny ziołowe mogą wywoływać uszkodzenie wątroby w jednym z trzech mechanizmów:

- **wewnętrzna hepatotoksyczność** (*intrinsic hepatotoxicity*), właściwa danej substancji, przewidywalna i zależna od dawki, na podobieństwo toksyczności acetaminofenu i amantyny;
- **hepatotoksyczność idiosynkratyczna** (*idiosyncratic hepatotoxicity*), kiedy brak jest związku objawów ubocznych z dawką preparatu, stosunkowo niewiele osób spośród licznej grupy ekspozowanej na dany czynnik doznaje powikłań i nieznanym jest mechanizm patofizjologiczny;
- **hepatotoksyczność immunologiczna**, albo nadwrażliwość, kiedy pacjent ponownie ekspozowany na dany preparat doznaje objawów uszkodzenia wątroby, połączonego z wystąpieniem objawów ogólnych, takich jak wysypka, gorączka, eozynofilia czy nietypowa limfocytoza.

Opisano szerokie spektrum powikłań wątrobowych po zażyciu preparatów ziołowych poczynając od zaburzeń biochemicznych w postaci wzrostu aktywności enzymów wątrobowych czy wydłużenia czasu protrombinowego poprzez ostre i przewlekłe zapalenie wątroby aż po piorunującą niewydolność wątroby, wymagającą zabiegu przeszczepienia wątroby w trybie pilnym. Niewiele jest dobrze udokumentowanych badań histologicznych nad hepatotoksycznością ziół, ale w literaturze medycznej można znaleźć doniesienia o martwicy mostkującej albo dotyczącej poszczególnych stref zrazika, włóknieniu wątrobowym, stłuszczeniu, cholestazie, a także o chorobie wenookluzyjnej (VOD), zwanej obecnie zespołem niedrożności zatokowej (SOS, *sinusoidal obstructive syndrome*). Niektóre zioła wywołują bardzo swoiste morfologicznie uszkodzenie wątroby, ale w zdecydowanej większości toksyczne uszkodzenie wątroby po spożyciu ziół jest nie do odróżnienia od innych toksycznych uszkodzeń wątroby. Niektóre przykłady związku preparatu ziołowego z morfologicznymi cechami uszkodzenia wątroby przedstawia Tabela 1.

Przykładem ziołowych hepatotoksyn o toksyczności właściwej danemu preparatowi, zależnej od dawki, są: osset śródziemnomorski (*Atractylis gummifera*, kwiat kameleon), impila (*Callilepis laureola*), oraz mięta polaj (*Mentha pulegium*), znana w literaturze anglojęzycznej jako pennyroyal oil. Pierwsza z wymienionych roślin stosowana jest jako środek przeczyszczający, wymiotny i ułatwiający trawienie. Spożycie może też być przypadkowe z uwagi na podobieństwo korzenia ostu do dziko rosnącego karczocha, a także używanie przez dzieci wydzielanej przez roślinę lepkiej substancji w charakterze gumy do żucia. Toksyczność **ostu śródziemnomorskiego** wynika z zawartości w roślinie gummiferyny i atraktylozydu, substancji zdolnych do indukcji mitochondrialnej fosforylacji oksydacyjnej. Przedawkowanie objawia się bólem głowy, wymiotami, bólem brzucha, objawami neurovegetatywnymi, niewydolnością wątroby i nerek oraz głęboką hipoglikemią. Śmierć następuje wśród objawów piorunującej niewydolności wątroby. Postępowaniem z wyboru jest pilne przeszczepienie wątroby. Podobnie działa **impila**, zioło stosowane w Afryce Południowej na poprawę płodności, potencji i jako środek przeciwrobaczy. Odnotowano przypadki śmiertelne po spożyciu impili; zioło to powoduje rozległą martwicę wątroby. W przeciwieństwie do wielu preparatów ziołowych, gdzie mechanizm działania uszkadzającego wątrobę jest nieznan, przyczyna hepatotoksyczności **mięty polnej**, stosowanej w medycynie ludowej jako środek poronny i wywołujący menstruację, jest dobrze udokumentowana i wynika z zawartości monoterpenu, zwanego pulegonem. Jest on utleniany przez cytochrom P-450 do mentofuranu, związku o bezpośredniej silnej toksyczności dla komórek wątrobowych. Sam pulegon dodatkowo upośledza zapasy glutationu poprzez tworzenie elektrofilnych metabolitów. W związku z tym pewne znaczenie w leczeniu może mieć N-acetylocysteina, ale główną przyczyną zlewnej martwicy hepatocytów jest bezpośrednia toksyczność mentofuranu. Substancja jest śmiertelna w niewielkich nawet ilościach.

W mechanizmie idiosynkrazji ostre i cholestatyczne zapalenie wątroby wywołuje **glistnik jaskółcze ziele** (*Chelidonium majus*). Powszechnie stosowany od starożytności do leczenia kamicy żółciowej i zaburzeń jelitowych, jako środek przeciwbakteryjny, uspokajający, miejscowo do leczenia brodawek zwykłych, może wywołać ostre, w tym piorunujące, zapalenie wątroby, a także zapalenie cholestatyczne, co ograniczyło zastosowanie glistnika wyłącznie do użytku zewnętrznego.

Tabela 1. Przykłady morfologicznego uszkodzenia wątroby pod wpływem ziół.

Preparat ziołowy	Wskazania	Rodzaj uszkodzenia wątroby
Chaparral	Tonik wątrobowy, preparat przeciwko starzeniu się, antyoksydant	Cholestaza, martwica strefy 3 zrazika, przewlekłe zapalenie wątroby
Glistnik jaskółcze ziele (greater celandine)	Środek żółciopędny, p/bólowy, uspokajający	Cholestaza, ostre zapalenie wątroby
Jin bu huan	Lek nasenny	Stłuszczenie wątroby, włóknienie okołowrotne
Kamfora	Infekcje górnych dróg oddechowych, reumatyzm	Wzrost aktywności ALT, zespół Reye'a
Kava (pieprz metystynowy)	Euforiant, środek przeciwdepresyjny, uspokajający	Wzrost aktywności ALT, rozległa martwica wątroby
Ma Huang (<i>Ephedra</i>)	Środek pobudzający	Wzrost aktywności ALT, rozległa martwica wątroby
Mięta polej (pennyroyal oil)	Środek poronny	Ostre zapalenie wątroby, rozległa martwica
Oset śródziemnomorski (<i>Atractylis gummifera</i>)	Środek przeczyszczający, wymiotny, moczopędny	Rozlana martwica wątroby
Ożanka (germander)	Środek odchudzający	Martwica strefy 3 zrazika, ostre zapalenie wątroby, włóknienie wątroby
Pirolizydynowe alkaloidy (rooibos, żywokost, podbiał, yerba mate i inne)	Toniki ziołowe, środki wykrztuśne, przeciwkrwotoczne i inne zastosowania	Zespół niedrożności zatokowej SOS
Pluskwica groniasta (black cohosh)	Łagodzenie objawów menopauzalnych	Wzrost aktywności ALT, niewydolność wątroby
Wyciąg z jemioli (mistletoe)	Ziołowy lek tonizujący	Wzrost aktywności ALT, ostre zapalenie wątroby

Substancją, mogącą wywołać reakcję immunoalergiczną jest **jin bu huan** (*Lycopodium serratum*), zioło od tysięcy lat stosowane w medycynie chińskiej jako lek ułatwiający zasypianie dzięki swoim właściwościom uspokajającym, analgetycznym i spazmolitycznym. Mechanizm działania hepatotoksycznego nie jest dokładnie poznany. Opisano kilkanaście przypadków reakcji niepożądanych po zażyciu kropli nasennych jin bu huan. Substancją toksyczną może być zawarty w roślinie alkaloid L-tetrahydropalmatyna, przypominający alkaloid pirolizydynowy, ale ponieważ uszkodzeniu wątroby najczęściej towarzyszy gorączka, wysypka i eozynofilia, postulowany jest mechanizm immunologiczny. W biopsji wątroby stwierdza się martwicę okołowrotną i cholestazę, czasami stłuszczenie drobnokropelkowe i nacieki eozynofilowe. Żółtacze, hepatomegalii i objawom ogólnym może towarzyszyć świąd skóry. Objawy ustępują w ciągu 8 tygodni od odstawienia preparatu. O immunologiczny mechanizm uszkodzenia wątroby podejrzana jest również **ożanka właściwa** (*Teucrium chamaedrys*), znana w literaturze angielskiej jako germander, stosowana jako środek odchudzający, zapierający, antyseptyczny i żółciopędny. Znanych jest ok. 300 gatunków ożanki. Aktywne składniki to diterpeny, monoterpene oraz flawonoidy. We Francji opisano kilkadziesiąt przypadków uszkodzenia wątroby w wyniku spożywania popularnych w swoim czasie preparatów redukujących wagę, zawierających wyciąg z ożanki. Spektrum hepatotoksyczności okazało się bardzo bogate – opisano ostre i przewlekłe zapalenie wątroby, martwicę strefy 3, zrazika, włóknienie wątrobowe oraz pojedyncze przypadki hepatitis fulminans. W wielu krajach preparaty zawierające ożankę zostały wycofane ze sprzedaży.

Innymi preparatami ziołowymi, mogącymi wywołać ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym piorunującą martwicę wątroby,

w mechanizmie nadwrażliwości albo mechanizmie bliżej nieznanym są kava i chaparral. **Pieprz metystynowy** (*Piper methysticum*) (znany jako kava albo kava-kava) jest wyciągiem z korzenia rośliny występującej na wyspach Morza Południowego, posiadającym właściwości miorelaksacyjne, spazmolityczne i przeciwdrgawkowe. Współcześnie używany jest głównie jako euforiant, środek nasenny, sedatywny i łagodny lek antydepresyjny, co tłumaczy bardzo duże rozpowszechnienie tego preparatu w krajach uprzemysłowionych do leczenia niepokoju i napięcia nerwowego. Jest to jeden z dziesięciu najlepiej sprzedających się preparatów ziołowych na świecie. Tymczasem przez stulecia kava była wykorzystywana w roztworze wodnym do sporządzania napojów ceremonialnych i okazjonalnych napitków, i w tej formie wydaje się być zupełnie bezpieczna. Stosowanie kawy w postaci ekstraktów alkoholowych lub acetonowych, zawartych w tabletkach i kapsułkach, zaczęło wiązać się z coraz liczniejszymi doniesieniami o hepatotoksyczności tych preparatów. Uszkodzenie ma charakter wątrobowokomórkowy albo cholestatyczny. Opisano również 9 przypadków hepatitis fulminans. Dokładny mechanizm uszkodzenia jest nieznan. Substancją toksyczną jest kavalakton, hamujący większość izoenzymów ludzkiego cytochromu P-450 *in vitro*. Nie wiadomo, czy powoduje to bezpośredni efekt patogenny kawy, czy ma to raczej znaczenie w interakcji z jednocześnie stosowanymi lekami, w wyniku której dochodzi do powstawania toksycznych metabolitów. Niedobór CYP2D6 może usposabiać do hepatotoksycznego wpływu kawy. W wielu krajach pieprz metystynowy jest zakazany, w tym od 2009 r. w Polsce. **Chaparral** (*Larrea tridentata*), roślina pustynna z południowych obszarów Ameryki Północnej, przypominająca twardej kłosa krzew makie, dożywająca wielu tysięcy lat (!), była wykorzystywana przez Indian do rozmaitych celów leczniczych od ukąszenia węża

Tabela 2. Przykłady interakcji ziół z lekami.

Lek	Zioło	Interakcja	Objawy kliniczne
Antykoagulanty	Czosnek (garlic)	Wzrost INR	Ryzyko krwawienia
	Dziurawiec (St. John's wort)	Obniżenie INR	Ryzyko zakrzepicy
	Miłorząb japoński (ginkgo)	Dysfunkcja płytek	Ryzyko krwawienia
	Żeń-szeń (ginseng)	Spadek INR	Ryzyko zakrzepicy
	Złocien (feverfew)	Dysfunkcja płytek	Ryzyko krwawienia
Cyklosporyna A	Dziurawiec	Indukcja CYP3A4	Ryzyko odrzucania
Leki rozkładane przez CYP3A4 (statyny, esomeprazol, trazodone i inne)	Zioła zawierające alkaloidy pirolizydynowe	Indukcja CYP3A4	Hepatotoksyczność
	Ożanka	Indukcja CYP3A4	Hepatotoksyczność
Prednizolon	Lukrecja (licorice)	Upośledzona eliminacja	Hipokaliemia
	Sho-saiko-to (cynamonowiec chiński)	Przyspieszona eliminacja	Niskie stężenie prednizolonu (ryzyko zaostrenia AIH)
Spironolakton	Lukrecja	Mineralokortykoid – konkurencja	Niskie stężenie spironolaktonu (upośledzenie działania diuretycznego)

po chorobę nowotworową, a obecnie sprzedawana jest w postaci kapsulek jako „tonik wątrobowy”, antyutleniacz przeciwdziałający procesom starzenia się i preparat do leczenia różnych zmian skórnych. Jako „lek na młodość”, chaparral zaczął cieszyć się dużym powodzeniem wśród konsumentów. W trakcie badań są też jego potencjalne właściwości przeciwnowotworowe. Mechanizm, w wyniku którego dochodzi do uszkodzenia wątroby, jest nieznany. Opisano kilkanaście przypadków poważnych powikłań wątrobowych, w tym marskość wątroby po dłuższym stosowaniu preparatu oraz piorunujące uszkodzenie wątroby. Chaparral jest mieszaniną flawonoidów, aminokwasów oraz olejków eterycznych. Aktywny składnik może hamować cyklooksigenazę lub aktywność cytochromu P-450, albo działa za pośrednictwem mechanizmów immunologicznych. Ponadto metabolity tego preparatu wykazują aktywność estrogenową.

Niektóre preparaty ziołowe wywołują naczyniowe zmiany w wątrobie, określane obecnie terminem SOS (*sinusoidal obstructive syndrome*). Takie rośliny jak żywokost lekarski, rooibos, starzec (senecio) i podbiał zawierają alkaloidy pirolizydynowe, najważniejsze toksyny pochodzenia roślinnego wywołujące choroby wątroby, które są bezpośrednio działającymi na komórkę wątrobową toksynami, powodującymi martwicę centralnej części zrazika, ale również mogą wywołać chorobę zakrzepową w obrębie żył wątrobowych, nadciśnienie wrotne i są związane z ryzykiem powstania raka wątrobowokomórkowego. W ostrej postaci SOS, przypominającej ostry zespół Budda-Chiari’ego, dochodzi do nagłych bólów brzucha, wodobrzusza, hepatomegalii i wzrostu aktywności enzymów wątrobowych. Możliwa jest piorunująca niewydolność wątroby. W postaci przewlekłej alkaloidy pirolizydynowe wywołują zastoinowe zmiany w wątrobie, przypominające dawniej opisywaną „marskość sercową”, spowodowane obliteracją końcowych żyłek centralnych zrazików. **Podbiał pospolity** (*Tussilago farfara*) jest od stuleci stosowany jako środek hamujący kaszel i popularny lek wykrztuśny. Zawiera wspomniane alkaloidy pirolizydynowe – senkirinę

i tussiladyne, które są uznanymi obecnie hepatotoksynami. W Niemczech stosowanie preparatów podbiału jest zakazane. **Żywokost lekarski** albo koszytuł (*Symphytum officinale*, *S. asperum*), znany w literaturze angielskiej jako comfrey, dawniej stosowany wewnętrznie do leczenia krwawiących wrzodów żołądka i dwunastnicy, obecnie jest przeznaczony wyłącznie do leczenia trudno gojących się ran i w przypadku siniaczenia się. Z uwagi na zawartość trujących alkaloidów – cynoglossyny, echidyny, konsolicyny i symfityny okazał się w postaci doustnej preparatem niebezpiecznym dla zdrowia i życia, i został wycofany z użycia.

Inną przyczyną, dla której stosowanie ziół może być niebezpieczne, są możliwe interakcje z tradycyjnymi środkami farmaceutycznymi, przyjmowanymi z określonych wskazań lekarskich. Zioła, które indukują enzymy cytochromu P-450 mogą nasilać toksyczność właściwych hepatotoksyn, takich jak na przykład paracetamol. Naturalne środki o właściwościach przeciwkrzepliwych (ginkgo biloba, czosnek, żeń-szeń, złocien) mogą wchodzić w interakcje z warfaryną oraz inhibitorami płytkowymi powodując wydłużenie czasu protrombinowego i ryzyko krwawień. Mało wiadomo na temat ryzyka stosowania preparatów złożonych, zawierających substancje pochodzenia roślinnego, które działają stymulująco na układ sercowo-naczyniowy, wywołując wzrost ciśnienia, tętna, bóle głowy, bóle brzucha i inne objawy. Do takich substancji należy: **prześl śkrzypowata** (*Ephedra spp.*), używana w medycynie chińskiej pod nazwą ma huang, zawierająca efedrynę, **osmęt** (paulinia guarana), która zawiera cztery razy więcej kofeiny niż kawa oraz wyciąg z **gorzkiej pomarańczy** (*Citrus aurantia*). Bardzo ważne z punktu widzenia interakcji lekowych są preparaty zawierające wyciąg z **dziurawca zwyczajnego** (*Hypericum perforatum*, ang. St. John's wort). Dziurawiec jest bardzo popularnym ziołem, stosowanym do leczenia depresji i stanów lękowych, a także środkiem żółciopędnym. Wchodzi on w interakcje z lekami, które są substratami dla izoenzymów cytochromu P-450 i transportera P-glikoproteinowego, obniżając stężenie wielu leków. Najważniejszymi

lekami, których poziom może nie osiągać stężeń terapeutycznych w skojarzeniu z dziurawcem są: cyklosporyna A (ryzyko odrzucania przeszczepu!), warfaryna, teofilina, chinidyna, propranolol, digoksyna, indinawir (ryzyko powstania oporności HIV na ten lek) i estradiol. Dziurawiec uwrażliwia na światło i podczas jego stosowania może dochodzić do ciężkich poparzeń słonecznych. Tabela 2 przedstawia najważniejsze interakcje pomiędzy lekami ziołowymi i lekami konwencjonalnymi.

Lista ziołowych hepatotoksyn jest bardzo długa. Trzeba podkreślić, że często trafiają na nią preparaty ziołowe na podstawie pojedynczych doniesień, a są to nieraz specyfiki bardzo powszechnie stosowane, na przykład zielona herbata, waleriana, sok noni, wyciąg z jemioli, olejek goździkowy i inne. Na liście tej znalazł się również preparat odchudzający Herbalife.

Leczenie ziołami może być i ciągle jest bardzo bezpieczne pod warunkiem, że przestrzega się kilku podstawowych zasad: należy je stosować tylko przy istotnych wskazaniach, należy kupować zioła w sklepach zielarskich i zawsze na konkretne schorzenie, naparów z ziół nie należy słodzić, należy ściśle przestrzegać dawkowania, bo więcej nie znaczy lepiej,

należy przyrządzać zioła zgodnie z załączoną instrukcją bez wprowadzania własnych modyfikacji, należy sprawdzić czy można stosować je z innymi lekami i unikać stosowania w ciąży oraz podczas karmienia piersią.

Podsumowanie

1. Zawsze należy zapytać pacjenta lub jego rodzinę o stosowanie preparatów ziołowych, zwłaszcza w ostrym uszkodzeniu wątroby o niejasnej etiologii.
2. Ryzyko hepatotoksyczności wzrasta przy zażywaniu kilku preparatów jednocześnie lub mieszanek ziół.
3. Hepatotoksyczność ziół może „ukrywać się” za chorobą podstawową, np. za pzw typu C, dlatego wywiad w kierunku stosowania preparatów naturalnych powinien być u tych chorych zbierany szczególnie starannie.
4. Opisano wiele przypadków piorunującej niewydolności wątroby po stosowaniu bardzo popularnych preparatów ziołowych.
5. Zioła mogą indukować cytochrom P450 i dawać interakcje z innymi lekami metabolizowanymi na tym samym szlaku.
6. Zioła mogą upośledzać czynność płytek i zwiększać ryzyko krwawienia.

Piśmiennictwo:

1. Haller CA, Dyer JE, Ko RJ, Olson KR: Making a diagnosis of herbal-related toxic hepatitis. *WJM*, 2002, 176: 39–45
2. Strader DB, Navarro VJ, Seeff LB: Hepatotoxicity of herbal preparations. W: Zakim and Boyer's *Hepatology*. TD Boyer, MP Manns and AT Sanyal (red.). 6th edition, Saunders 2012, Elsevier, 462–75
3. Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL et al: Drug interactions between St. John's wort and cyclosporine. *Ann Pharmacother*, 2000; 34: 1013–16
4. Kane JA, Kane SP, Jain S: Hepatitis induced by traditional Chinese herbs; possible toxic components. *Gut*, 1995; 36: 146–47
5. MacGregor FB, Abernethy VE, Dahabra S i wsp.: Hepatotoxicity of herbal remedies. *BJM*, 1989; 299: 1156–57

Peginterferon alfa-2a, rybawiryna i telaprewir w leczeniu przewlekłych zakażeń HCV

PegIFN alfa-2a, ribavirin and telaprevir in therapy of chronic HCV infections

Waldemar Halota, Małgorzata Pawłowska, Anita Olczak

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, Bydgoszcz, Polska

Summary: Introduction to therapy of chronic hepatitis C protease inhibitors HCV, drugs known to affect directly the HCV replication cycle (DAA – direct-acting antiviral) has improved the efficacy of treatment among naive and experienced patients. These drugs are used in combination with the previously known PegIFN alfa and ribavirin.

The article presents clinical trials of triple therapy with PegIFN alfa-2a, ribavirin and telaprevir, the characteristics of these drugs and their synergistic mechanisms.

Słowa kluczowe: Peginterferon alfa-2a • rybawiryna • telaprewir • pzw C • skuteczność terapii

Key words: PegIFN alfa-2a • ribavirin • telaprevir • CHC • efficacy of therapy

Adres do korespondencji: Waldemar Halota, Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, Polska, e-mail: kikchzak@cm.umk.pl

Od kilku lat trwają badania nad lekami o zdolności hamowania cyklu replikacyjnego HCV poprzez bezpośrednie działanie antywirusowe (DAA – *direct-acting antiviral*). Do nich należą zatwierdzone w 2011 roku boceprewir (Victrelis) i telaprewir (Incivo), będące inhibitorami proteazy NS3/4A. Stosuje się je w połączeniu z pegylovanym interferonem i rybawiryną w leczeniu osób dorosłych zakażonych genotypem 1 HCV. Dotyczy to zarówno wcześniej nie leczonych, jak i leczonych nieskutecznie z przewlekłymi zapaleniami wątroby oraz chorych na marskość wątroby w okresie wyrównania.

Terapia trójlekowa prowadzi do znacznej poprawy skuteczności terapeutycznej, co sprawia, iż jest obecnie standardem postępowania.

Inhibitory proteazy nie mogą być stosowane w monoterapii ze względu na ich niską barierę genetyczną i zagrożenie lekoopornością. W konsekwencji nie stanowią one rewolucji w leczeniu zakażeń HCV, gdyż znana od 10 lat terapia dwulekowa z zastosowaniem pegylowanego interferonu i rybawiryny nie straciła na znaczeniu [1,2].

W pracy przedstawiono charakterystykę leków i wyniki badań klinicznych z zastosowaniem pegylowanego interferonu alfa-2a (Pegasys), rybawiryny (Copegus) oraz telaprewiru (Incivo).

Interferon alfa-2a (Pegasys)

Interferony alfa łącząc się ze swoistym receptorem aktywują kinazę tyrozynową, która wraz z białkami tworzy czynnik

transkrypcyjny. Po połączeniu z tak zwanym elementem odpowiedzi stymulowanej przez interferon (*interferon – stimulated response element – ISRE*) dochodzi do ekspresji genów odpowiedzialnych za produkcję białek efektorowych. Wśród nich dominującą rolę pełnią kinaza białkowa i 2,5-oligoadenylosyntetaza. W dalszym etapie dochodzi do wzrostu aktywności RNA-zy i degradacji mRNA wirusów.

Wskazuje się, że interferony poza hamowaniem translacji mRNA blokują syntezę i elongację białek oraz proces dojrzewania wirionów. Interferony indukują proliferację komórek efektorowych typu NK, makrofagów, cytotoksycznych limfocytów T oraz wpływają na syntezę komplementu. Pod ich wpływem wzrasta proliferacja i aktywacja limfocytów B oraz ekspresja antygenów zgodności tkankowej klasy I i II.

W wyniku opisanych mechanizmów dochodzi do ochrony komórki gospodarza przed zakażeniem, jak i do blokowania powstawania szczepów opornych [3].

W praktyce klinicznej znalazły zastosowanie interferony naturalne, rekombinowane i pegylowane. Te ostatnie weszły do standardowego leczenia wirusowych zapaleń wątroby wywoływanych zarówno przez HCV, jak i HBV. Pegylacja polega na łączeniu cząstki interferonu z glikolem polietylenowym, nietoksycznym polimerem. Nie zmienia to własności biologicznych tej cytokiny. Przez połączenie z tym związkiem zwiększa się masa cząsteczkowa leku, co prowadzi do wydłużenia okresu jego półtrwania w osoczu i chroni przed proteolizą [4].

Pegasys jest połączeniem PegIFN alfa-2a z dwoma łańcuchami glikolu polietylenowego o masie 20 kD poprzez ϵ -aminową i α -aminową lizynę. Konformacja cząsteczki nie upośledza jego wiązania z receptorem ani działania biologicznego.

Wskazuje się, że cząsteczka pegylowana tej cytokiny charakteryzuje się 100-krotnym wydłużeniem klirensu w porównaniu do cząsteczki klasycznej, 7-krotnie wolniejszą absorpcją oraz posiada 10-krotnie dłuższy okres półtrwania w osoczu. Po podaniu pierwszej dawki do maksymalnego stężenia leku w osoczu dochodzi po 3–4 dobach, przy czym utrzymuje się ono około jednego tygodnia. Lek metabolizowany jest w wątrobie, a powolne wydalanie metabolitów także z żółcią poprawia efektywność przeciwwirusową w wątrobie [5].

Lek podawany jest w dawce niezależnej od masy ciała, równiej 180 μg /tydzień.

Wprowadzenie Pegasysu w połączeniu z rybawiryną do leczenia pzw C, około dwukrotnie podniosło efektywność terapeutyczną w porównaniu z efektywnością interferonu rekombinowanego i rybawiryny [6].

Rybawiryna (Copegus)

Rybawiryna jest analogiem guanozyny o aktywności przeciwwirusowej. Stosowana w monoterapii u osób zakażonych HCV obniża aktywność biochemiczną choroby, pozostając bez wpływu na kinetykę wirerii. W połączeniu z interferonem działa synergistycznie, podnosząc znacznie efektywność terapeutyczną. Lek ten hamuje aktywność dehydrogenazy monofosforanu inozyny (IMPHD), która jest katalizatorem GTP, związku energetycznego niezbędnego w syntezie RNA. Powstający w komórce trójfosforan rybawiryny zostaje wbudowany do nici RNA HCV, przez co dochodzi do zakończenia budowy jego łańcucha i zahamowania replikacji [7,8].

Rybawirynie przypisuje się działanie mutagenne na wirus HCV, co prawdopodobnie sprzyja efektywności kontroli immunologicznej. Działa ona synergistycznie z interferonem w zakresie jego wpływu immunomodulującego. Dochodzi do przewagi subpopulacji Th1 limfocytów CD4, co stymuluje klirens HCV. Wykazano dodatnią korelację między stężeniem rybawiryny w czwartym tygodniu terapii a negatywnością wirerii [9–11].

Telaprewir (Incivo)

Telaprewir jest peptydomimetycznym inhibitorem proteazy NS3/4A HCV odpowiadającej za powstawanie białek niestrukturalnych: NS4A, NS4B, NS5A i NS5B.

Zablokowanie tego enzymu hamuje replikację oraz prowadzi do odbudowy funkcji odpornościowych zależnych od interferonu [12].

Największy potencjał antywirusowy lek ten wykazuje w stosunku do proteazy genotypu 1 HCV, w mniejszym stopniu hamuje proteazy genotypów 2 i 3. Z badań na zwierzętach wynika, że lek podany doustnie koncentruje się w wątrobie 35 razy wyżej niż w płazmie. W badaniach na replikonach potwierdzono jego aktywność przeciwwirusową; w okresie 2 tygodni stężenie HCV obniżało się o 4,7 $\log_{10}$. W badaniach I fazy wykazano, że w pierwszej dobie podawania rybawiryny dochodziło do obniżania się HCV RNA o około 3 $\log_{10}$.

Presja selekcyjna leku prowadziła do pojawienia się wcześniej nieuchwytnych, śladowo replikujących, lekoopornych pseudotypów HCV. Mutacje HCV w katalitycznej domenie NS3 proteazy odpowiedzialne są za oporność na telaprewir. Występują one w czterech różnych miejscach genomu (V36, T54, R155 i A156), przy czym mutacje A156 lub podwójna V36/R155, odpowiadają za wysoki stopień lekooporności. Mutanty te prowadzą zarówno do przełomów w trakcie leczenia telaprewirem, jak i nawrotów po zakończeniu terapii. W przypadkach przełomów znajdowano u 5% leczonych typ dziki wirusa, u 41% warianty o niskim i u 55% o wysokim stopniu oporności. W konsekwencji przekreślało to możliwość stosowania tego leku w monoterapii [13,14].

Problem lekooporności rozwiązano poprzez połączenie telaprewiru z terapią klasyczną, tj. z interferonem pegylowanym i rybawiryną. Synergia działania leków znacznie podniosła efekt terapeutyczny u chorych wcześniej nie leczonych, jak i poddanych reterapii [15–17].

Terapia trójkowa

Analizę skuteczności terapii z udziałem pegylowanego interferonu alfa-2a, rybawiryny i telaprewiru prowadzono w wielu badaniach klinicznych.

W badaniu ADVANCE, w którym wzięło udział 1.088 wcześniej nie leczonych chorych zakażonych genotypem 1 HCV, porównywano skuteczność 8 i 12 tygodniowego leczenia telaprewirem w połączeniu z interferonem pegylowanym alfa-2a i rybawiryną. Leczenie chorych z eRVR (*extended Rapid Virologic Response*), czyli tych u których nie wykrywano wirerii w 4 i 12 tygodniu terapii prowadzono przez 24 tygodnie. U pozostałych trwało ono 48 tygodni. Kryteriami przerwania terapii było wykrycie w 4 tygodniu leczenia HCV powyżej 1.000 IU/mL lub obniżenie się wirerii o mniej niż 2 log w 12 tygodniu, a też wykrycie HCV RNA w 24 lub 40 tygodniu u osób leczonych 48 tygodni.

W badaniu wykazano, iż trwała odpowiedź wirusologiczna wystąpiła u 89% pacjentów z eRVR, podczas gdy w grupie kontrolnej, gdzie stosowano terapię dwulekową, tylko u 44%. Dotyczyło to chorych leczonych przez 24 tygodnie. U pozostałych bez eRVR, leczonych 48 tygodni, SVR wystąpił u 54% badanych. W obu przypadkach telaprewir podawano przez pierwsze 12 tygodni, następnie kontynuowano terapię dwulekową. W grupie pacjentów, u których stosowano telaprewir przez 8 tygodni, odsetki SVR były nieco niższe, wynosiły odpowiednio 83% i 50%, średnio 69% [18].

W badaniu ILLUMINATE, prowadzonym również wśród chorych wcześniej nieleczonych uzyskano podobne wyniki. W grupie pacjentów szybko odpowiadających odsetki skutecznej terapii wynosiły 88 i 92%, natomiast u wolno odpowiadających 64%. W pierwszej grupie nie było różnic w zależności od czasu leczenia, to jest 24 lub 48 tygodni. Wydłużona, szybka odpowiedź wirusowa (eRVR) wystąpiła u 60% spośród 440 chorych uczestniczących w tym badaniu [15].

Terapia trójkowa z udziałem telaprewiru u chorych z wcześniej niepowodzeniem terapeutycznym dostarcza również interesujących wyników. Przedstawiono je między innymi w badaniu PROVE 3. Uczestniczyło w nim 453 chorych. Skuteczność terapii wśród leczonych telaprewirem przez 12 lub 24 tygodnie przekroczyła 50%. Najlepszą efektywność

uzyskano wśród chorych, u których wcześniej nastąpił nawrót wirerii, odpowiednio 69% i 76%. U pacjentów z grupy *non-responders* dotyczyło to 40% leczonych. Średnie odsetki SVR w reterapii dwulekowej wynosiły tylko 14% [16].

W badaniu REALIZE oceniano efektywność terapii z zastosowaniem telaprewiru, interferonu alfa-2a i rybawiryny

w podobnej grupie chorych. Telaprewir podawano przez 12 tygodni 48 tygodniowej terapii. Jednoznacznie wykazano przewagę terapii trójkowej nad klasyczną; u pacjentów nie odpowiadających 31% i 5%, u częściowo odpowiadających 57% i 15%, a u chorych z nawrotem wirerii 86% i 24%. Zaawansowane włóknienie obniżało efekt terapeutyczny w każdej z tych grup chorych [17,19].

Piśmiennictwo:

1. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR i wsp.: Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.*, 2002; 347: 975–82
2. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR i wsp.: Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.*, 2004; 140: 346–55
3. Halota W, Pawłowska M: Wirusowe zapalenia wątroby typu C. Monografia dla studentów i lekarzy. Wyd. Termedia, Poznań, 2009
4. Feld JJ, Hoofnagle JH: Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature*, 2005; 436(7053): 967–72
5. Pawłowska M: Skuteczność pegylowanych interferonów w leczeniu pzw C. *Medical Science Review – Hepatologia*, 2010; 10: 67–69
6. Fried M, Jensen D, Rodríguez-Torres M i wsp.: Improved sustained virological response (SVR) rates with higher, fixed doses of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in patients with "difficult to cure" characteristics. *Hepatology*, 2006; 44(4) Suppl.1: 314A
7. Lau JY, Tam RC, Liang TJ, Hong Z: Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology*, 2002; 35: 1002–9
8. Jen JF, Glue P, Gupta S i wsp.: Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Ther Drug Monit*, 2000; 22: 555–65
9. Breilh D, Castwra L, Trimoulet P i wsp.: Ribavirin plasma concentration is predictive of sustained virological response in HCV infected patients. A prospective study. *Hepatology*, 2005; 42(4) Suppl 1: 681A
10. Bronowicki JP, Ouzan D, Asselah T i wsp.: Effect of ribavirin in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology*, 2006; 131: 1040–48
11. Hezode C, Forestier N, Dusheiko G i wsp.: Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med.*, 2009; 360: 1839–50
12. Pawlotsky JM, Chevaliez S, McHutchison JG: The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies. *Gastroenterology*, 2007; 132: 1979–98
13. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC i wsp.: Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.*, 2009; 360: 1827–38
14. Sarrazin C, Zeuzem S: Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*, 2010; 138: 447–62
15. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal N i wsp.: Telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: final results of Phase III ILLUMINATE study. *Hepatology*, 2011; 52(Suppl.S): 401–2A
16. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ i wsp.: Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1292–303
17. Zeuzem S, Andreone P, Pol S i wsp.: Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.*, 2011; 364: 2417–28
18. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko i wsp.: Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.*, 2011; 364: 2405–16
19. Halota W, Pawłowska M, Karwowska K: Telaprewir (inhibitor proteazy NS3/NS4 HCV) w badaniach klinicznych. *Zakażenia*, 2011; 2: 85–89

Co nowego w elastografii wątroby?

What's new in liver elastography ?

Ewa Janczewska-Kazek¹, Arkadiusz Pisula¹, Joanna Ścieszka²,
Bogdan Marek³

¹ ID Clinic, Mysłowice, Polska

² Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Autoimmunologicznych
i Metabolicznych, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

³ Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze,
Polska

Summary: In the last decade, significant progress is observed in the field of noninvasive methods of liver fibrosis assessment. The best-proven in practice is one-dimensional elastography (FibroScan). New XL probe has enabled the examination in obese patients, in whom it was previously very difficult or impossible to perform. The possibilities of FibroScan examination has been recently extended to quantitative assessment of hepatic steatosis (CAP).

Methods based on real-time ultrasonography seem to be very promising. They allow assessment of the anatomy of the organ, the presence of any focal lesions, features of portal hypertension, etc. The measurement of liver stiffness is one of the elements of an extended diagnostic protocol. These methods, however, require evaluation in larger groups of patients and standardization of the examination protocol.

Słowa kluczowe: elastografia • włóknienie wątroby • twardość wątroby • stłuszczenie wątroby

Key words: elastography • liver fibrosis • liver stiffness • steatosis

Adres do korespondencji: Ewa Janczewska, ID Clinic, ul. Janowska 19, 41-400 Mysłowice, Polska,
e-mail: e.janczewska@poczta.fm

Wstęp

Elastografia ultrasonograficzna jest metodą diagnostyczną stosowaną w coraz szerszym zakresie w różnych dziedzinach medycyny. Pozwala ona na ocenę elastyczności badanych tkanek oraz jej zmian w przebiegu procesów zapalnych lub nowotworowych. Metoda ta znajduje zastosowanie m.in. w diagnostyce chorób sutka, tarczycy i prostaty. W narządach tych zastosowanie elastografii sprowadza się na ogół do wykrywania i oceny zmian ogniskowych, charakteryzujących się odmienną elastycznością w stosunku do otaczającej tkanki.

W hepatologii elastografia znalazła zastosowanie przede wszystkim w ocenie sztywności wątroby, będącej odzwierciedleniem zarówno włóknienia jak i, w pewnym stopniu, aktywności zapalnej.

Pierwszym urządzeniem wykorzystującym metodę elastografii, od roku 2003 powszechnie stosowanym w wielu ośrodkach hepatologicznych był FibroScan. Potwierdzona klinicznie przydatność elastografii wątroby zaowocowała dążeniem do udoskonalenia tej metody, a także do wykorzystania jej w nowych zastosowaniach.

FibroScan – nowe zastosowania

Sonda XL

Badanie FibroScan u osób otyłych wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Nadmiernie rozwinięta tkanka tłuszczowa sprawia, iż pomiar sztywności wątroby przy pomocy powszechnie stosowanej sondy M może być znacznie utrudniony lub u 2–15% badanych wręcz niemożliwy [1,2].

Dla grupy pacjentów otyłych opracowano zatem specjalną sondę XL, która charakteryzuje się niższą częstotliwością niż głowica M (2,5 MHz vs. 3,5 MHz), w związku z czym możliwe jest dokonanie pomiaru w głębie położonych warstwach, pomiędzy 3,7 cm a 7,5 cm poniżej poziomu powłok (Tabela 1).

Jak wykazali de Ledhingen i wsp. [1], pomiar sztywności wątroby przy pomocy sondy XL jest możliwy u 76% chorych z BMI ≥ 30 kg/m² (średnio 40,5 kg/m²), natomiast przy pomocy sondy M u 45%.

Podobne rezultaty uzyskali Myers i wsp. [2] badając 276 pacjentów z BMI ≥ 28 kg/m². W tej grupie chorych uzyskano wyniki spełniające kryteria wiarygodności (60% trafnych

Tabela 1. Porównanie parametrów sondy M i XL.

Charakterystyka	Sonda M	Sonda XL
Głowica US – częstotliwość	3,5 MHz	2,5 MHz
Średnica końcówki	9 mm	12 mm
Zasięg pomiaru	2,5–6,5 cm	3,7–7,5 cm
Amplituda wibracji	2 mm	3 mm

pomiarów oraz IQR <30%) u 73% z użyciem sondy XL, natomiast z zastosowaniem sondy M u 50%. Ponadto udało się dokonać wiarygodnych pomiarów sondą XL u 61% chorych, u których pomiary przy pomocy sondy M nie spełniły kryteriów wiarygodności.

U chorych, u których wykonano powyżej 10 trafnych pomiarów oboma sondami zaobserwowano, iż wynik stiffness uzyskany przy pomocy sondy XL jest niższy niż uzyskany sondą M. Autorzy sugerują zatem potrzebę wyznaczenia dla tej sondy innych punktów odcięcia dla poszczególnych stadiów włóknienia.

Podobne obserwacje poczynił de Ledhingen w swej kolejnej pracy [3], sugerując, iż w pierwszej kolejności należy podjąć próbę wykonania badania sondą M, natomiast w przypadku niemożności uzyskania wiarygodnego wyniku w drugiej kolejności należy wykonać badanie sondą XL.

Godny podkreślenia jest natomiast fakt, iż mając do dyspozycji obie sondy: M oraz XL można dokonać pomiarów u 91,2% pacjentów.

Wprowadzenie sondy XL należy uznać zatem za istotny postęp, jednakże konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań na większej populacji pacjentów, aby określić najbardziej odpowiednie punkty odcięcia dla poszczególnych stopni włóknienia przy badaniu tą sondą.

CAP (Controlled Attenuation Parameter) – ocena stopnia stłuszczenia wątroby

Potwierdzenie w praktyce przydatności elastografii w ocenie stopnia uszkodzenia wątroby oraz rosnąca popularność tej metody wśród hepatologów zainicjowały badania nad możliwością wykorzystania aparatu FibroScan w ocenie innego zjawiska – stłuszczenia.

Stłuszczenie towarzyszy chorobom wątroby o podłożu metabolicznym, jest spotykane w alkoholowym i niealkoholowym zapaleniu wątroby, a także w innych chorobach, np. w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C.

Pod względem patofizjologicznym stłuszczenie wątroby może stanowić czynnik wyzwalający kaskadę procesów wiodących do powstania stanu zapalnego oraz postępującego włóknienia. Ponadto stłuszczenie wynikające z czynników genetycznych i środowiskowych nakładające się na inne choroby, np. przewlekłe choroby o etiologii wirusowej, może być niekorzystnym czynnikiem przyspieszającym proces włóknienia i obniżającym skuteczność leczenia przeciwwirusowego.

Dotychczas stopień stłuszczenia ocenić można było przy pomocy biopsji wątroby. Badania obrazowe (USG, TK,

MR) pozwalały jedynie na orientacyjną, subiektywną ocenę stłuszczenia.

Od 2011 roku FibroScan 502 wzbogacony został o możliwość ilościowej oceny stłuszczenia. Metoda oparta jest na ocenie tłumienia fali ultradźwiękowej w wątrobie w zależności od stopnia jej stłuszczenia (controlled attenuation parameter – CAP).

Do oceny stłuszczenia w aparatach FibroScan nowej generacji przystosowana jest głowica M. Pomiar sztywności i stłuszczenia odbywa się równocześnie, w tym samym wirtualnym wycinku wątroby. Ostateczny wynik wyrażony jest w decybelach na metr i, podobnie jak w przypadku pomiaru stiffness, jest medianą z dziesięciu trafnych pomiarów.

Badania przeprowadzone przez Sasso i wsp. [4], a także późniejsze prace porównujące wartości CAP z wynikami biopsji wątroby [5,6] wykazały dużą zgodność pomiędzy wartościami uzyskanymi przy pomocy aparatu FibroScan a stłuszczeniem ocenianym w skali Brunt.

Mediana i zakresy dla poszczególnych stopni stłuszczenia wątroby uzyskane przez Sasso i wsp. to: 205 dB/m (180–227) dla S0, 245 dB/m (231–268) dla S1, 299 dB/m (268–323) dla S2 oraz 321 dB/m (301–346) dla stopnia stłuszczenia S3 w skali Brunt.

Czułość i swoistość metody jest wysoka i wydaje się być wyższa niż w przypadku metod biochemicznych (Steatostest). Wykazano ponadto, iż stopień włóknienia (sztywność wątroby) nie ma wpływu na wartość CAP. Pomimo, iż pomiary wykonywane są równocześnie, oceniane są dwa różne parametry (prędkość rozchodzenia się fali udzielonej oraz zmiana amplitudy fali ultradźwiękowej na skutek jej tłumienia przez tłuszcz nagromadzony w wątrobie).

Metoda charakteryzuje się dobrą powtarzalnością uzyskanych wyników, z niewielkim odsetkiem różnic międzyobserwacyjnych [4,5]

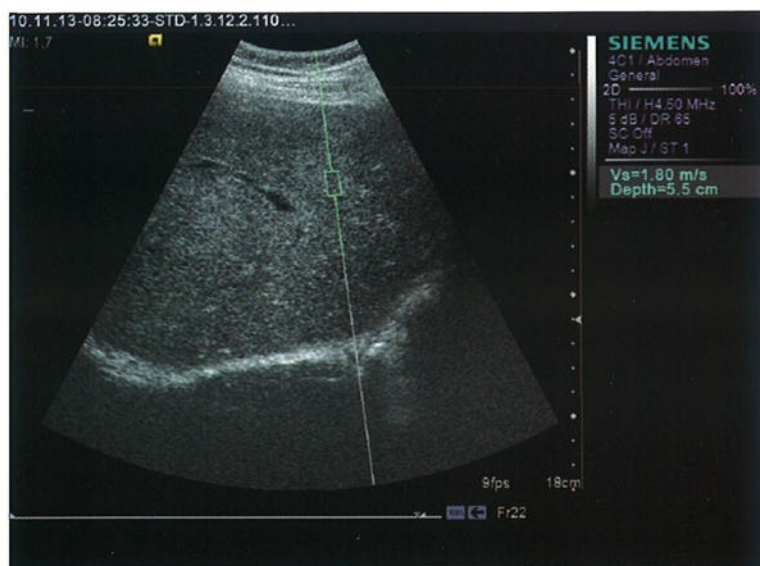
Nowa metoda poszerza możliwości nieinwazyjnej diagnostyki hepatologicznej i wydaje się być przydatna w codziennej praktyce. Niewątpliwie konieczne jest prowadzenie dalszych badań mających na celu walidację metody oraz jednoznaczne określenie punktów odcięcia dla poszczególnych stopni stłuszczenia.

ARFI – Acoustic Radiation Force Impulse

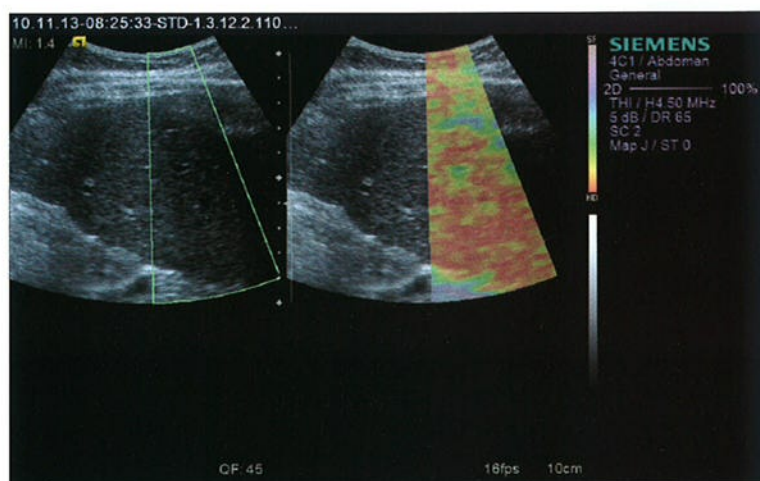
Badania ultrasonograficzne są nieodzownym elementem diagnostyki hepatologicznej. Do niedawna, tradycyjne aparaty ultrasonograficzne, pozwalające na ocenę struktur anatomicznych wątroby w czasie rzeczywistym, nie były wyposażone w narzędzia umożliwiające ocenę stopnia jej uszkodzenia. Jedynie obraz zawansowanej marskości wątroby z cechami przebudowy narządu i nadciśnienia wrotnego pozwalał na jednoznaczną diagnozę. Wcześniejsze stadia włóknienia nie dają się rozróżnić w rutynowym badaniu USG.

Od kilku lat podejmowane były próby rozszerzenia zastosowań diagnostycznych ultrasonografów o ocenę zaawansowania włóknienia. Jedną z takich metod wprowadzonych przez firmę Siemens w najnowszej generacji aparacie Acuson S2000 jest ARFI.

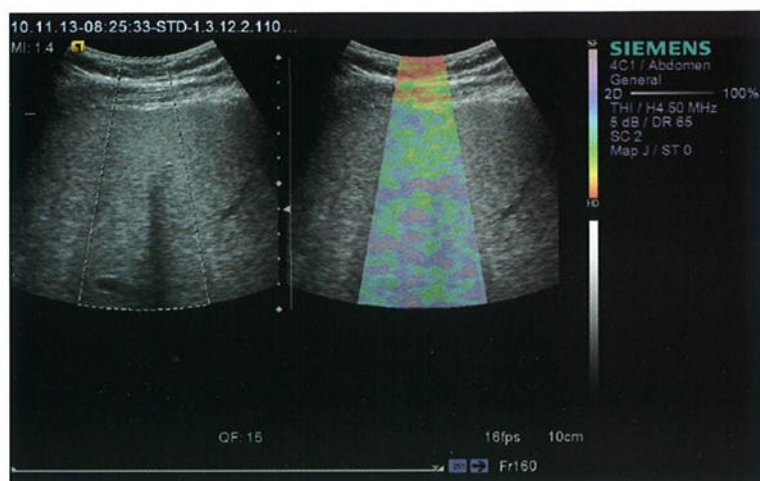
Badanie wykonywane jest w czasie rzeczywistym, w prezentacji B, z użyciem funkcji Virtual Touch Tissue Quantification.



Rycina 1. Badanie elastograficzne w czasie rzeczywistym (ARFI). Zdjęcie ze zbiorów własnych.



Rycina 2. Elastografia kodowana kolorem u chorego z marskością wątroby. Kolor niebieski obrazuje struktury miękkie (elastyczne), natomiast kolor czerwony – tkankę sztywną. Zdjęcie ze zbiorów własnych.



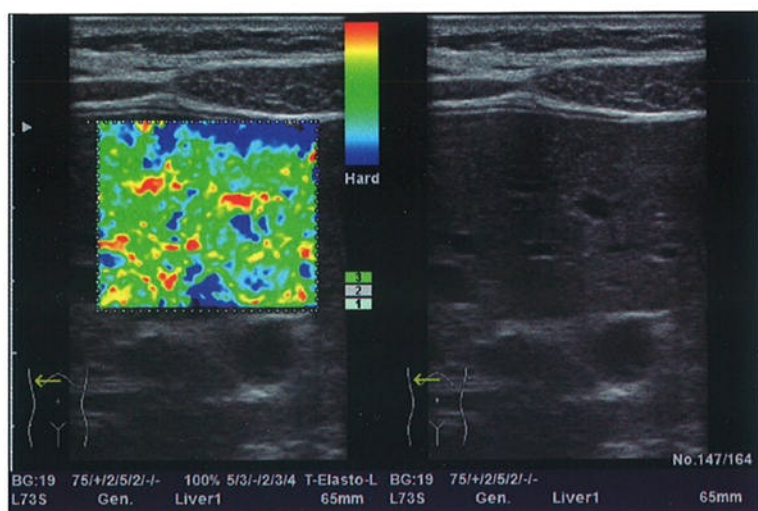
Rycina 3. Elastografia kodowana kolorem u chorego z umiarkowanym zasięgiem włókienia. Kolor niebieski obrazuje struktury miękkie (elastyczne), natomiast kolor czerwony – tkankę sztywną. Zdjęcie ze zbiorów własnych.

Możliwa jest zatem podczas jednego badania ocena ultrasonograficzna anatomii wątroby z poszukiwaniem ewentualnych zmian ogniskowych, ocena drożności i przepływów w naczyniach, a także pomiar sztywności wątroby.

Podobnie jak przypadku badania FibroScan, podstawą oceny sztywności wątroby jest pomiar prędkości fali udzielonej powstałej pod wpływem wysyłanego przez głowicę impulsu.

Pomiar dokonywany jest w wybranym przez operatora obszarze (region of interest – ROI) położonym pomiędzy 2,5 a 6,5 cm poniżej poziomu powłok. Wynik wyrażony jest w m/s (Rycina 1).

W dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano dużą zgodność tej metody zarówno z wynikami biopsji wątroby, jak i z wynikami badania FibroScan [7–11]. Różnice



Rycina 4. Elastografia kodowana kolorem (RTE) u chorego z umiarkowanym zasięgiem włóknienia. Kolor czerwony obrazuje struktury miękkie (elastyczne), natomiast kolor niebieski – tkankę sztywną. Zdjęcie ze zbiorów własnych.

międzyobserwacyjne w przypadku obu badań FibroScan i ARFI były niewielkie [7–11].

Aparaty Siemens Acuson S2000 wyposażone mogą być także w moduł elastografii kodowanej kolorem (eSie Touch), co pozwala na dodatkową ocenę wiarygodności wyników uzyskanych z użyciem funkcji Virtual Touch (Ryciny 2 i 3). Metoda ta ułatwia ponadto ocenę ewentualnych zmian ogniskowych różniących się elastycznością od pozostałego mięszu wątroby.

Pewnym problemem wydaje się obecnie brak zgodności autorów co do punktów odcięcia dla poszczególnych stopni włóknienia oraz stosunkowo wąski zakres przedziałów pomiędzy nimi (np. dla $F1=1,19$ m/s; $F2=1,34$ m/s; $F3=1,61$ m/s; $F4=2,0$ m/s [12] przy całkowitym zakresie możliwych wyników od 0,5 do 4,4, m/s.

Konieczne jest zatem przeprowadzenie szerszych badań pozwalających na walidację metody i dokładniejsze określenie punktów odcięcia dla poszczególnych etapów włóknienia.

RTE – Real-Time Tissue Elastography

Kolejną metodą elastograficzną stosowaną w ocenie zaawansowania chorób wątroby jest RTE. Jest to elastografia w czasie rzeczywistym, kodowana kolorem, oferowana jako dodatkowy moduł w aparatach Hitachi. Elastografia kodowana kolorem wykorzystywana była dotychczas głównie w wykrywaniu i ocenie zmian ogniskowych w małych narządach, głównie powierzchownie położonych. Od kilku lat trwają badania oceniające przydatność tego typu elastografii w ocenie włóknienia wątroby.

Elastyczność wątroby obrazowana jest przy pomocy trzech kolorów: czerwonego, niebieskiego i zielonego. Przy pomocy kolorów obrazowane są również naczynia i drogi żółciowe. Podstawowe kolory elastogramu (czerwony, niebieski i zielony) obrazują odpowiednio tkankę miękką (elastyczną), twardą (sztywną) oraz o pośrednim stopniu twardości (Rycina 4).

Ponieważ ocena twardości wątroby na podstawie koloru przeważającego w obrazie stanowiącym melanż barw byłaby oceną wysoce subiektywną, konieczne jest zastosowanie

komputerowej analizy elastogramu celem uzyskania wartości liczbowych odpowiadających poszczególnym stopniom włóknienia.

Przydatność metody w ocenie stopnia uszkodzenia wątroby oraz zgodność z wynikami biopsji oraz innych metod nieinwazyjnych potwierdzają coraz liczniejsze prace [10,13–18].

Obiecująca wydaje się możliwość zastosowania tej metody do wykrywania i różnicowania zmian ogniskowych w wątrobie [14].

Metoda ta, podobnie jak ARFI, wymaga dalszej walidacji oraz standaryzacji sposobu przeprowadzania badania oraz oceny wyników.

Podsumowanie

W ostatnim dziesięcioleciu obserwuje się istotny postęp w dziedzinie nieinwazyjnych metod oceny stopnia uszkodzenia wątroby. Metodą stosowaną najdłużej i najlepiej sprawdzoną w praktyce jest elastografia jednowymiarowa (FibroScan). Opracowanie sondy XL umożliwiło wykonywanie tego badania u osób otyłych, u których dotychczas było ono znacznie utrudnione lub wręcz niemożliwe do przeprowadzenia.

Od niedawna rozszerzono także możliwości badania FibroScan o ocenę ilościową stłuszczenia wątroby (CAP). Możliwość oceny stłuszczenia jest przydatna w diagnostyce i monitorowaniu efektów leczenia chorych ze stłuszczeniowym zapaleniem wątroby. Metoda ta znajduje ponadto zastosowanie u pacjentów, u których stłuszczenie towarzyszy innym chorobom tego narządu i może negatywnie wpływać na efekty ich leczenia.

Obiecujące są również metody oparte na ultrasonografii w czasie rzeczywistym. Umożliwiają one ocenę anatomii narządu, obecności ewentualnych zmian ogniskowych, cech nadciśnienia wrotnego, itp. Pomiar sztywności narządu jest w tym przypadku jednym z elementów rozbudowanego protokołu diagnostycznego. Na uwagę zasługują takie metody jak ARFI oraz elastografia kodowana kolorem (RTE, eSie Touch). Metody te wymagają jednak oceny na większych grupach pacjentów i standaryzacji protokołu badania.

1. de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J i wsp.: Feasibility of liver transient elastography with FibroScan using a new probe for obese patients. *Liver Int*, 2010; 30(7): 1043–48
2. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R i wsp.: Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology*, 2012; 55(1): 199–208
3. de Lédinghen V, Wong VW, Vergniol J i wsp.: Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: Comparison between M and XL probe of FibroScan®. *J Hepatol*, 2012; 56(4): 833–39
4. Sasso M, Beaugrand M, de Lédinghen V i wsp.: Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol*, 2010; 36(11): 1825–35
5. Sasso M, Tennger-Barna I, Zioli M i wsp.: Novel controlled attenuation parameter for noninvasive assessment of steatosis using Fibroscan®: validation in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*, 2012; 19(4): 244–53
6. Myers RP, Pollett A, Kirsch R i wsp.: Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int*, 2012 [Epub ahead of print]
7. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M i wsp.: Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat*, 2012; 19: e212–19
8. Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S i wsp.: Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology*, 2009; 252(2): 595–604
9. Kircheis G, Sagir A, Vogt C i wsp.: Evaluation of acoustic radiation force impulse imaging for determination of liver stiffness using transient elastography as a reference. *World J Gastroenterol*, 2012; 18(10): 1077–84
10. Colombo S, Buonocore M, Del Poggio A i wsp.: Head-to-head comparison of transient elastography (TE), real-time tissue elastography (RTE), and acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging in the diagnosis of liver fibrosis. *J Gastroenterol*, 2012 [Epub ahead of print]
11. Friedrich-Rust M, Romen D, Vermehren J i wsp.: Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD. *Eur J Radiol*, 2012; 81(3): e325–31
12. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H i wsp.: Performance of a New Elastographic Method (ARFI technology) Compared to Unidimensional Transient Elastography in the Noninvasive Assessment of Chronic Hepatitis C. Preliminary Results. *J Gastrointest Liver Dis*, 2009; 3: 303–10
13. Koizumi Y, Hirooka M, Kisaka Y i wsp.: Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: noninvasive diagnosis by means of real-time tissue elastography – establishment of the method for measurement. *Radiology*, 2011; 258(2): 610–17
14. Kapoor A, Kapoor A, Mahajan G i wsp.: Real-time elastography in differentiating metastatic from nonmetastatic liver nodules. *Ultrasound Med Biol*, 2011; 37(2): 207–13
15. Wang J, Guo L, Shi X i wsp.: Real-time elastography with a novel quantitative technology for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Eur J Radiol*, 2012; 81(1): e31–36
16. Ochi H, Hirooka M, Koizumi Y i wsp.: Real-time tissue elastography for evaluation of hepatic fibrosis and portal hypertension in non-alcoholic fatty liver diseases. *Hepatology*, 2012 [Epub ahead of print]
17. Orlicchio A, Bolacchi F, Antonicoli M i wsp.: Liver elasticity in NASH patients evaluated with real-time elastography (RTE). *Ultrasound Med Biol*, 2012; 38(4): 537–44
18. Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S i wsp.: Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*, 2011; 46(3): 350–58

Medical Science Review. Hepatologia (MSR) jest publikacją poglądowo-edukacyjną wydawaną w języku polskim, prezentującą najnowszą wiedzę oraz osiągnięcia polskich naukowców i badaczy w hepatologii.

MSR ukazuje się raz w roku. Redakcja przyjmuje do druku artykuły w języku polskim (z angielskim tytułem, streszczeniem i słowami kluczowymi). Na prośbę pierwszego autora Redakcja może zlecić tłumaczenie wykwalifikowanemu tłumaczowi na koszt autora(ów).

Redakcja MSR uznaje zasady zawarte w Deklaracji Helsińskiej i w związku z tym oczekuje od autorów, aby wszelkie badania wykonane z udziałem człowieka zostały przeprowadzone zgodnie z tymi zasadami.

W przypadku eksperymentów na zwierzętach wymagamy przestrzegania Międzynarodowych zasad i wytycznych w zakresie udziału zwierząt w badaniach i edukacji, wydanych przez Komisję d/s Badań na Zwierzętach przy Nowojorskiej Akademii Nauk. Wymagana jest również zgoda komisji bioetycznej właściwej dla głównego autora na prowadzenie eksperymentów z udziałem ludzi lub zwierząt. Wskazane jest załączenie kopii wyżej wymienionego dokumentu do złożonej pracy.

Regulamin recenzowania i przyjmowania prac

Redakcja rozpatruje nadesłane prace oryginalne i kazuistyczne, które zostaną uznane przez recenzentów i redaktorów za właściwe pod względem tematyki i stanowiące oryginalny wkład do postępu w nauce i/lub praktyce klinicznej lub posiadają pożądane walory dydaktyczne (szkoleniowe). Podpis pierwszego autora pod oświadczeniem jest równoznaczny ze stwierdzeniem, że:

- złożona praca jest własna,
- praca nie była nigdzie wcześniej publikowana tak w całości, jak i w istotnej części w druku lub mediach elektronicznych,
- wyniki badań nie zostały przedtem opublikowane lub złożone do druku,
- wszyscy autorzy wyrażają zgodę na publikację przedstawionego materiału.

Otrzymany manuskrypt jest na wstępie oceniany przez zespół redakcyjny MSR pod względem poprawności przygotowania manuskryptu, dokumentacji fotograficznej, obecności zgody wszystkich autorów na publikację w Medical Science Review. Hepatologia. Manuskrypty niekompletne będą zwracane autorom do uzupełnienia bez analizy merytorycznej.

Manuskrypt, co do którego nie ma uwag wstępnych, zostaje opatrzony kolejnym numerem, o którym informuje się autora korespondencyjnego. Maszynopis każdej pracy poddaje się recenzjom. Kompetentnych recenzentów wyznacza Redaktor Naczelny. Recenzenci przygotowują opinie, które

zawierają uzasadnione zalecenia i sugestie poprawek i uzupełnień treści i formy artykułu. Recenzje są anonimowe.

Dyskwalifikacja nadesłanego maszynopisu wymaga dwóch negatywnych recenzji. Redaktor Naczelny zastrzega sobie prawo odmowy druku pracy zawierającej wyniki badań, w których nie przestrzegano zasad etycznych eksperymentu klinicznego sformułowanych w deklaracji Światowego Zgromadzenia Medycznego w Helsinkach w r. 1964, w Tokio w 1975 i w zaleceniach Światowej Organizacji Zdrowia w 1982 r.

Ostateczna decyzja o przyjęciu pracy do druku lub jej odrzuceniu należy do uprawnień Kolegium Redakcyjnego i nie podlega odwołaniu. Podjętych decyzji Kolegium Redakcyjne nie musi uzasadniać.

Proces recenzowania pracy nie powinien trwać dłużej niż 3–4 tygodnie, jednak Redakcja nie może zagwarantować określonego terminu podjęcia decyzji.

Sprzeczność interesów

Redakcja MSR oczekuje, że autorzy artykułów nie będą mieli udziału finansowego w firmie mającej w ofercie produkt przedstawiany w tekście lub w innej firmie konkurującej z tą firmą.

Autorzy artykułu naukowego powinni ujawnić w momencie złożenia pracy istnienie jakichkolwiek umów z firmą, której produkt jest przedmiotem dyskusji w pracy. Podczas procesu recenzowania informacje te pozostają do wyłącznej wiadomości Redakcji i nie będą miały wpływu na naukową ocenę pracy. Jednak w momencie zatwierdzania artykułu do druku, Redakcja uzgodni z autorem formę upowszechnienia tej informacji lub odstąpi od tego.

Regulamin pracy czasopisma wymaga, aby recenzenci, redaktorzy, zastępcy redaktorów i honorowi redaktorzy ujawnili w piśmie do redaktora naczelnego istnienie jakichkolwiek związków, które mogłyby stanowić podstawę do podejrzenia konfliktu interesów wobec autora pracy. Pismo winno zawierać ujawnienie umów z firmą komercyjną związaną z przedstawianym w artykule produktem medycznym.

Zezwolenia na druk

Materiałom wykorzystanym z innych źródeł musi towarzyszyć pisemna zgoda pierwszego autora, jak i wydawcy pierwotnej publikacji, w której materiał ten został opublikowany, w których wyrażona jest zgoda na przedruk na łamach MSR Hepatologia.

W stosunku do prac, które są w trakcie przygotowania do druku należy uzyskać zgodę na piśmie od autorów, osoby, jak również Redakcji czasopisma które udostępniło dane niepublikowane lub informacje ustne wykorzystywane w artykule.

Poufność informacji o pacjencie

Zmiana danych biograficznych pacjenta w celu ochrony tożsamości stanowi manipulację danych i nie powinna mieć miejsca. Niemniej jednak autorzy prac naukowych mają obowiązek ochraniać dane osobowe pacjenta. Publikować należy wyłącznie informacje o znaczeniu naukowym czy klinicznym. W związku z tym, jeżeli zawarte w artykule informacje umożliwiają w jakikolwiek sposób ustalenie tożsamości badanej osoby, autorzy muszą uzyskać pisemną zgodą tej osoby lub jej opiekuna na opublikowanie jej wyników, w tym zdjęć fotograficznych, obrazów radiologicznych i innych przed złożeniem pracy do druku. Szczegóły dotyczące rasy, pochodzenia etnicznego, kulturowego i religii osoby badanej powinny być podane wyłącznie w przypadku, gdy, zdaniem autora, wywierają wpływ na przebieg choroby i/lub leczenia dyskutowanego w danym tekście.

Prawa autorskie

Po akceptacji pracy do druku złożone materiały stają się własnością Index Copernicus International Sp. z o.o. jako wydawcy Medical Science Review. Hepatologia i nie mogą się ukazywać w innej publikacji bez pisemnej zgody Index Copernicus International Sp. z o.o.

Za datę przyjęcia do druku uważa się datę nadesłania ostatecznej wersji artykułu lub jego części. Redakcja nie dostarcza odbitek autorskich.

Odpowiedzialność cywilna

Wydawca wraz z Redaktorem Naczelnym i Radą Naukową czynią wszelkie starania, aby zapewnić rzetelność informacji, opinii i stwierdzeń zawartych w artykule ukazującym się w MSR.Hepatologia. Niemniej jednak za treść artykułów i reklam odpowiada wyłącznie autor, sponsor lub firma marketingowa. Zgodnie z powyższym ani Wydawca, ani Redaktor Naczelny, ani Rada Naukowa nie ponoszą odpowiedzialności za skutki ewentualnych nierzetelności.

Redakcja stara się zapewnić w zakresie publikacji rzetelność dawkowania leków i innych danych ilościowych. Jednakowoż Redakcja zaleca czytelnikom, aby wszystkie metody i techniki polegające na podawaniu leków opisane w MSR, były stosowane wyłącznie zgodnie z instrukcjami i zaleceniami producentów leków lub sprzętu, wydanymi w kraju danego czytelnika.

Kategorie artykułów

Redakcja Medical Science Review. Hepatologia przyjmuje do druku wyłącznie **prace przeglądowe**, tj. doniesienia przedstawiające obecny stan wiedzy na dany temat, ze szczególnym uwzględnieniem bieżących kontrowersji, podejścia teoretycznego i praktycznego do zagadnienia, nierozwiązanych problemów itp, uwzględniające właściwie dobrane piśmiennictwo.

Instrukcja dla autorów

Niniejszy regulamin jest zgodny z wytycznymi opracowanymi przez Wspólny Komitet Wydawców Czasopism Biomedycznych, opublikowanymi w opracowaniu pt.: „Jednolite wymagania dotyczące prac złożonych do druku w czasopismach biomedycznych” (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals N Eng J Med 1997; 336: 309–15; www.acponline.org/journals/resource/unifreqr.htm).

Przygotowywanie i nadsyłanie manuskryptów

Manuskrypt powinien być przygotowany w formacie MS Word. Ryciny i zdjęcia w postaci elektronicznej. Autorzy są proszeni o przesłanie manuskryptu drogą elektroniczną na adres: p.zwierzchowska@indexcopernicus.com

Strona tytułowa

Praca powinna posiadać stronę tytułową, na której znajdują się następujące informacje:

- pełny tytuł artykułu w języku polskim i angielskim,
- imię i nazwisko każdego autora (bez tytułów) jednostkę organizacyjną każdego autora (miejsce pracy) z dokładnym adresem,
- streszczenie wyłącznie w języku angielskim,
- 3–6 słów kluczowych w języku polskim i angielskim, wybranych zgodnie z systemem MeSH (Medical Subject Headings, Index Medicus, MEDLINE),
- imię i nazwisko, tytuł, adres, numer telefonu i/lub faksu, ewentualnie adres e-mail pierwszego autora, który odpowiada za przygotowanie pracy do druku,
- źródła wsparcia materialnego w postaci grantów i dotacji, subwencji, sprzętu, leków itp, jeżeli taki istnieje.

Streszczenia

Streszczenia nadesłane w języku angielskim nie powinny przekraczać 250 słów.

Układ tekstu

W tekście artykułu należy wyodrębnić: Wprowadzenie (lub Wstęp), Wnioski oraz Piśmiennictwo. Po obligatoryjnym dziale Wprowadzenie (lub Wstęp) pozostała część tekstu może zostać podzielona wg uznania autorów.

Przed piśmiennictwem, w razie potrzeby, można załączyć Podziękowania. Każdy z tych działów musi być wyraźnie wydzielony tytułem zaznaczonym grubszym drukiem.

Wprowadzenie (lub Wstęp) obejmuje naukowe i/lub kliniczne uzasadnienie podjęcia tematu, główne zagadnienia i kontrowersje.

Wnioski powinny stanowić podsumowanie pracy.

Piśmiennictwo zawiera pozycje z literatury ponumerowane w kolejności ich występowania w tekście, wybrane pod względem ważności i dostępności. Pozycje występujące po raz pierwszy w tabelach lub rycinach należy ponumerować tak, aby utrzymać kolejność z pozycjami cytowanymi w tekście. Redakcja oczekuje na konsekwentne i staranne stosowanie stylu piśmiennictwa Index Medicus. W przypadku artykułu mającego nie więcej niż sześciu współautorów należy podać wszystkie nazwiska, natomiast w przypadku siedmiu lub więcej współautorów podaje się tylko pierwsze trzy nazwiska dodając „i wsp.”

Pytanie Testowe. Autor powinien nadesłać razem z kompletnym manuskrypcem 5 pytań w oparciu o artykuł; forma pytań zamknięta, z 4–5 wariantami odpowiedzi. Pytania należy przesłać wraz z zaznaczonymi odpowiedziami.

Dopuszczalne formaty cytowania

We wszystkich przypadkach prosimy zwrócić uwagę na stosowane znaki interpunkcyjne, oddzielające poszczególne pola bibliograficzne cytowanej pozycji. Źródła internetowe z racji łatwości zmian czy korekt powinny zawierać datę pobrania bądź przejrzenia pliku. Podając listę autorów należy użyć zwrotu „et al.”, jeśli ilość autorów cytowanej pozycji jest wyższa niż 3. Skróty tytułów cytowanych czasopism powinny być zgodne z MEDLINE

Typowy artykuł w czasopiśmie

Lahila R, Kluger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM: Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. N Engl J Med, 1979; 301: 1382–85

Ten sam artykuł z uwagi na pomyłki redakcyjne z opublikowaną później erratą

Koffler D, Reidenberg MM: Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide [errata opublikowana w: N Engl J Med, 1979; 302: 322–25]. N Engl J Med, 1979; 301: 1382–85

Artykuł opublikowany wyłącznie elektronicznie

Drayer DE, Koffler D: Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [periodyk online] 1995 Jan–Mar [cytowany 1996.06.05]; 1(1): [24 ekrany]. Dostępny pod adresem URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Artykuł bez autora

Cancer in South Africa [tekst redakcyjny]. S Afr Med J, 1994; 84: 15

Monografia z określonym(i) autorem(ami)

Ringsven MK, Bond D: Gerontology and leadership skills for nurses. Ilwyd. Alhany (NY), Delmar Publishers, 1996

Książka redagowana

Norman U, Redfern SJ (red.): Mental health care for elderly people. Nowy Jork, Churchill Livingstone, 1996

Książka wydana przez organizację

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the medical program. Waszyngton, The Institute, 1992

Rozdział w książce

Phillips SJ, Whisnant JR: Hypertension and stroke. W: Laragh JH, Brenner BM (eds.) Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. II wyd. Nowy Jork, Raven Press, 1995; 465–78

Materiały kongresowe

Kimura J, Shibasaki H (red.): Recent advances in clinical neurophysiology. Materiały z X Międzynarodowego Kongresu EMG i Neurofizjologii Klinicznej; 1995.10.15–19; Kyoto, Japonia. Amsterdam, Elsevier, 1996

Referat

Bengtsson S, Solheim BG: Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. W: Lun KG, Oegoulet P, Piemme TE, Rienhoff O (red.) MEDINFO 92. Materiały z VII Światowego Kongresu nt. Informatyki Medycznej; 1992.09.6–10; Genewa, Switzerland

Nie należy cytować, na ogół, abstraktów i przeglądów, jak również „niepublikowanych danych” oraz „informacji ustnej”. Jeżeli jednak są one niezbędne, można je włączyć do tekstu w odpowiednim miejscu.

Tabele i ilustracje. Tabele mają swoje numeracje w kolejności występowania pierwszego odwołania w tekście oraz krótki tytuł. W nagłówkach kolumn stosuje się krótkie hasła lub skróty. Wskazany jest najprostszy możliwy układ tabeli, bez zbędnych poziomych lub pionowych linii podziału. Wyjaśnienia, w tym tłumaczenia niestandardowych skrótów, należy umieścić w przypisach pod tabelą, nie zaś w samej tabeli. Dolne przypisy pod tabelą należy ponumerować odrębnie, zaczynając od 1 dla każdej tabeli. Należy się upewnić, czy każda tabela jest wymieniona w tekście.

Należy przedstawić pomiary statystyczne odmienności, jak np. odchylenie standardowe, standardowy błąd pomiaru średniej. Jeżeli dane pochodzą z innego źródła opubliko-

wanego lub niepublikowanego, należy uzyskać zgodę i podać źródło w pełnym cytacie.

Ryciny i zdjęcia powinny być wykonane profesjonalnie; niedopuszczalne są napisy ręczne lub dopisane na maszynie. Redakcja przyjmuje ryciny i zdjęcia w formie elektronicznej w możliwie najwyższej jakości (rozdzielczości). Litery, cyfry i symbole muszą być wszędzie jasne i równomierne, i mieć taki rozmiar, aby po zmniejszeniu w celu drukowania pozostały czytelne. Tytuły i wyjaśnienia należy pisać w podpisach, nie zaś na samych rycinach.

Ryciny powinny być ponumerowane w kolejności występowania pierwszego odwołania w tekście. Należy się upewnić, czy każda rycina jest wymieniona w tekście. Jeżeli dana rycina została już opublikowana, należy podać źródło i uzyskać pisemną zgodę osoby mającej prawa autorskie na przedruk materiału, za wyjątkiem dokumentów stanowiących dobro publiczne. Zdjęcia mogą być kolorowe lub czarno-białe. Redakcja drukuje standardowo zdjęcia w postaci czarno-białej. Istnieje możliwość wydrukowania zdjęć w pełnych kolorach, za opłatą.

Zdjęcia mikroskopowe powinny mieć wewnętrzne oznaczenie skali. Używane w zdjęciu mikroskopowym symbole, strzałki i litery powinny być w kolorze kontrastującym z tłem. W przypadku fotografii badanych osób albo należy ukryć tożsamość, albo uzyskać pisemną zgodę na opublikowanie zdjęcia.

Legendy pod rycinami należy numerować cyframi arabskimi odpowiadającymi kolejnym rycinom.

Jednostki miary. Pomiar długości, wysokości, wagi i objętości powinny być podane w jednostkach metrycznych (np. metr, kilogram, litr i inne) lub w systemie dziesiętnym (np. decymetry). Temperatura musi być podana w stopniach Celsjusza. Ciśnienie tętnicze powinno być podane w milimetrach słupa rtęci. Wszystkie kliniczne pomiary hematologiczne i chemiczne powinny być podane w systemie metrycznym według Międzynarodowego Systemu Miar (SI). Alternatywne jednostki, nie pochodzące z tego systemu, powinny być dodane w nawiasach.

Skróty i symbole. Redakcja wymaga stosowania jedynie standardowych skrótów. Nie należy używać skrótów w tytule i w streszczeniach. Pełna wersja terminu, dla którego używa się danego skrótu, musi być podana przed pierwszym wystąpieniem skrótu w tekście, za wyjątkiem standardowych jednostek miar.

Wysłanie artykułu do czasopisma

Autorzy są proszeni o przesłanie manuskryptu drogą elektroniczną na adres: p.zwierzchowska@indexcopernicus.com

Manuskryptowi powinien towarzyszyć list przewodni podpisany, w miarę możliwości, przez wszystkich autorów. List ten powinien zawierać:

- 1) oświadczenie, dotyczące statusu danej pracy, faktu, że nie była dotąd opublikowana, albo została opublikowana częściowo w innej redakcji, według wytycznych zawartych powyżej,
- 2) zaświadczenie, ujawniające istnienie ewentualnych związków finansowych (w tym informacje dotyczące np. grantu, z podaniem źródła i numeru grantu) lub powiązań mogących budzić zastrzeżenia (zob. powyżej: konflikt interesów),
- 3) oświadczenie, że wszyscy autorzy czytali i potwierdzili, że określone powyżej wymagania dotyczące współautorstwa zgodnie z powyższym zostały spełnione oraz, że każdy autor uważa, że złożony tekst stanowi rzetelną pracę wszystkich wymienionych autorów,
- 4) dane personalne, adres i telefony głównego autora, który odpowiada za porozumiewanie się z pozostałymi w sprawach dotyczących ewentualnych korekt i końcowego zażądania „szczotki” autorskiej (jeżeli autornie poda odrębnego adresu do korespondencji dla czytelników, adres ten zostanie wydrukowany na końcu opublikowanej pracy jako „adres do korespondencji”) do druku.

Należy załączyć również zgody na przedruki opublikowanych materiałów, na wykorzystanie reprodukcji publikowanych materiałów, na użycie zdjęć lub podawanie danych o osobach, których tożsamość można ustalić oraz zgody na imienne wyróżnienie osób za ich wkład.

Wszystkie materiały ukazują się czarno-białym drukiem, jednak na życzenie autorów istnieje możliwość zamówienia kolorowych zdjęć.

Redakcja Medical Science Review. Hepatologia uważa w/w warunki za spełnione, jeżeli złożony zostanie podpis pierwszego autora.

Komplet materiałów należy przesać do redakcji na adres:

Index Copernicus International S.A.

Redaktor Naczelny, Medical Science Review. Hepatologia

ul. Wiertnicza 36A, 02-952 Warszawa

tel. 22 205 81 07, fax 22 205 81 01

e-mail: p.zwierzchowska@indexcopernicus.com