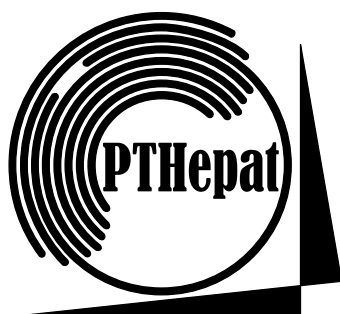


Rocznik Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego

HEPATOLOGIA



2017, Vol. 17

pod redakcją
dr. hab. n. med. Michała Kukli

Autorzy prac

Brygida Adamek
Jolanta Białkowska-Warzecha
Sławomir Blamek
Halina Borgiel-Marek
Leszek Czupryniak
Magdalena Durlik
Andrzej Gabriel
Dorota Gabryś
Marta Grabiec
Władysław Grzeszczak
Andrzej Habior
Maciej Jabłkowski
Krzysztof Jankowski
Szymon Janyga
Jerzy Jaroszewicz
Dariusz Kajdaniuk
Aleksandra Kazimierczak
Maciej Kosieradzki
Anna Kruczek
Michał Kukła
Hanna Kwiendacz
Dariusz M. Lebensztejn
Anna Lella
Wojciech Lisik
Grzegorz Madej
Piotr Małkowski
Bogdan Marek
Franciszek Mazur
Leszek Miszczyk
Joanna Musialik
Katarzyna Nabrdalik
Iwona Niedzielska

Damian Niedzielski
Monika Ogrodowczyk-Bobik
Iwona Orłowska
Anatol Panasiuk
Anna Parfieniuk-Kowerda
Małgorzata Pawłowska
Monika Pazgan-Simon
Maciej Piasecki
Anna Piekarska
Anna Pniewska
Piotr Pruszczyk
Paweł Radłowski
Karolina Radwan
Sylvia Serafińska
Katarzyna Sikorska
Krzysztof Simon
Beata Smok
Anna Szymanek-Pasternak
Elektra Szymańska-Garbacz
Joanna Tarabura-Dragon
Olga Tronina
Janusz Trzebicki
Ewelina Tuchendler
Paweł Tuchendler
Dariusz Wasiaś
Marta Wawrzynowicz-Syczewska
Joanna Wierzbicka-Chmiel
Marek Woynarowski
Kamila Wójcik-Cichy
Jolanta Zuwała-Jagiello
Joanna Żywiec

ISSN 1730-5039

Opracowanie i druk na zlecenie:

TERMEDIA Wydawnictwo
ul. Kleberga 2, 61-615 Poznań, Poland
tel./faks +48 61 822 77 81
e-mail: termedia@termedia.pl

Biuro w Warszawie
tel./faks +48 22 827 75 14
e-mail: biuro.warszawa@termedia.pl

Dział Dystrybucji i Prenumeraty
tel./faks +48 61 656 22 00

Nakład: 2500 egz.

Prezes Zarządu, Redaktor Naczelny Wydawnictwa
Janusz Michalak
e-mail: j.michalak@termedia.pl

Dyrektor Naukowy Wydawnictwa Termedia
Maciej Banach

Sekretarz Redakcji
Marzena Demska
e-mail: m.demska@termedia.pl

Dział Marketingu i Reklamy
Anita Józwiak
tel. +48 61 822 77 81, wew. 500
e-mail: a.jozwiak@termedia.pl

Szanowni Państwo,

miałem ogromny zaszczyt redagować niniejsze wydanie rocznika „Hepatology”, w którym wybitni eksperci dzielą się swoimi doświadczeniami, podejmując próbę uporządkowania wiedzy z zakresu chorób wątroby i związanych z nimi powikłań.

W tym roku myślą przewodnią jest hasło: „Od nauki do praktyki klinicznej”, ponieważ badania naukowe stanowią nieodzowny element nowoczesnej medycyny, stawiającej sobie za zadanie poprawę wyników leczenia, a decyzje terapeutyczne powinny być oparte na dowodach i podstawach patofizjologicznych. W nawiązaniu do tego motto w trzydziestu artykułach zaprezentowano szeroki zakres zagadnień związanych z chorobami wątroby, a stało się to możliwe dzięki pracom doświadczonych klinicystów z różnych dziedzin medycyny. W taki holistyczny sposób ukazali temat specjaliści z zakresu hepatologii, gastroenterologii, chorób zakaźnych, chirurgii, transplantologii, pediatrii, nefrologii, diabetologii, endokrynologii, stomatologii, hematologii, immunologii, farmakologii, onkologii i radioterapii.

W publikacji przedstawiono informacje dotyczące niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby, która w dobie narastającej epidemii otyłości i cukrzycy jest główną przyczyną przewlekłego zapalenia, marskości, raka wątrobowokomórkowego oraz staje się najważniejszą przyczyną wskazań do przeszczepienia tego organu. Omówiono patogenezę niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby, jej wpływ na rozwój i progresję chorób innych narządów, związek z innymi zaburzeniami endokrynologicznymi oraz oddziaływanie leków stosowanych w terapii cukrzycy na jej przebieg. Zwrócono uwagę na odmienności pediatryczne niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby i inne przyczyny stłuszczenia.

W pracach na temat włóknienia i marskości wątroby poruszono zagadnienia związane z potencjalną odwracalnością włóknienia oraz omówiono wybrane powikłania w przebiegu marskości wątroby i ich wpływ na leczenie pacjentów.

Odrębną część publikacji poświęcono nowotworom i wirusowym zapaleniom wątroby. Zasygnalizowano możliwość rozwoju raka wątrobowokomórkowego u pacjentów bez zaawansowanego włóknienia, a także po skutecznym leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C. Artykuły te zawierają również informacje dotyczące leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u pacjentów w okresie okołotransplantacyjnym i z przewlekłą chorobą nerek oraz zastosowania ablacyjnej terapii stereotaktycznej w leczeniu nowotworów wątroby. Ponadto omówiono rolę heparyn oraz leków biologicznych i immunosupresyjnych u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby.

W części *Varia* mogą się Państwo zapoznać z zagadnieniami dotyczącymi objawów wątrobowo-żółciowych w przebiegu innych chorób, roli endokannabinoidów i układu endokannabinoidowego w progresji chorób wątroby, a także przyjrzeć się znaczeniu endoskopii w hepatologii. Nie pominięto też zagadnienia oceny stanu zdrowia jamy ustnej, odzwierciedlającego wydolność wątroby.

Tegoroczne wydanie „Hepatology” towarzyszy XIX Konferencji Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego. Bezpośredni udział w Konferencji stanowi okazję do pogłębienia wiedzy z zakresu chorób wątroby i związanych z nimi powikłań, a niniejsza publikacja z pewnością przyczyni się do uporządkowania poznanych treści.

Dziękując Autorom za zamieszczone w czasopiśmie artykuły, serdecznie zachęcam Czytelników do ich studiowania.

dr hab. n. med. Michał Kukła

PRACA POGLĄDOWA

Czynniki genetyczne i środowiskowe w patogenezie niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby

Genetic and environmental factors in nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis

Brygida Adamek¹, Michał Kukla²¹Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach²Klinika Gastroenterologii i Hepatologii,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ADRES DO KORESPONDENCJI: Brygida Adamek, Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Piekarska 18-20, 41-902 Bytom, tel. +48 32 397 65 45, e-mail: badamek@sum.edu.pl

STRESZCZENIE

Obecne prognozy wskazują, że w ciągu najbliższych 10 lat niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby będzie główną co do częstości występowania przyczyną przewlekłych chorób wątroby, jej niewydolności i wskazaniem do transplantacji w grupie dzieci i młodych dorosłych w krajach rozwiniętych. Te niepokojące dane epidemiologiczne skłaniają do poszukiwania przyczyn i mechanizmów prowadzących do wystąpienia i progresji niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Kluczowymi obszarami poszukiwań są uwarunkowania genetyczne i wpływy czynników środowiskowych.

SŁOWA KLUCZOWE: niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, czynniki genetyczne, czynniki środowiskowe, insulinooporność, zespół metaboliczny.

ABSTRACT

According to current projection, nonalcoholic fatty liver disease is suggested to be a leading cause of chronic liver disease, with its insufficiency and indication for liver transplantation among both children and adults in well developed countries. These alarming data prompt to searching for mechanisms contributing to nonalcoholic fatty liver disease and its progression. An essential area of research include genetic and environmental factors.

KEY WORDS: non-alcoholic fatty liver disease, genetic factors, environmental factors, insulin resistance, metabolic syndrome.

WPROWADZENIE

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) to stan nadmiernego gromadzenia się tłuszczów w wątrobie (obecność stłuszczenia w ponad 5% hepatocytów w badaniu histopatologicznym tkanki wątrobowej), któremu u osób nienadużywających alkoholu towarzyszy insulinooporność [1]. Większość przypadków NAFLD powiązana jest z zespołem metabolicznym i rozumiana jako jego wątrobowa manifestacja. Wszystkie składowe zespołu metabolicznego korelują ze zwiększoną zawartością związków tłuszczowych w wątrobie, niezależnie od wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI) [1–3]. Stłuszczeniu komórek wątrobowych może towarzyszyć ich zwyrodnienie ba-

lonowate oraz proces zapalny z postępującym włóknieniem mięszu [4, 5]. Rozpoznanie NAFLD u osób, u których wykluczono spożycie alkoholu (≥ 30 g etanolu u mężczyzn, ≥ 20 g etanolu u kobiet) jako przyczyny obserwowanych nieprawidłowości, wymaga ponadto wykluczenia współistnienia innych przyczyn zaburzeń funkcjonowania wątroby przebiegających ze stłuszczeniem [6]. Przytoczona na wstępie definicja obejmuje dwie postaci schorzenia o różnym obrazie klinicznym, przebiegu i rokowaniu: niealkoholowe stłuszczenie wątroby (*nonalcoholic fatty liver* – NAFL) oraz niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*nonalcoholic steatohepatitis* – NASH) [1]. Szacunkowo pacjenci z NAFL stanowią ok. 80% pacjentów z NAFLD, podczas gdy u pozostałych stwierdza się

obecność NASH. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że pacjenci z NAFL są bardziej narażeni na rozwój chorób sercowo-naczyniowych (*cardiovascular disease* – CVD) lub nowotworów o lokalizacji pozawątrobowej, ale nie stwierdza się u nich zwiększonego ryzyka śmiertelności związanej z chorobą wątroby, które jest porównywalne z ryzykiem szacowanym dla populacji ogólnej [7–9]. U pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych wskazującymi na uszkodzenie funkcji wątroby i rozpoznaniem na podstawie przeprowadzonej biopsji wątroby NASH (obecność stłuszczenia z towarzyszącym zapaleniem, zwyrodnieniem balonowatym hepatocytów i włóknieniem) ryzyko zgonu z powodu choroby wątroby i jej powikłań jest natomiast istotnie wyższe. Choroba wątroby znajduje się na trzecim miejscu wśród przyczyn zgonów w tej grupie chorych [8, 10, 11]. W przeciwieństwie do innych schorzeń wątroby przebiegających z włóknieniem, w NAFLD wystąpienie raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) nie zawsze jest poprzedzone rozwojem marskości tego narządu [12, 13]. Generalnie śmiertelność u pacjentów z NAFLD oceniana w ciągu 15 lat od rozpoznania jest o ok. 35–70% wyższa niż u osób bez takiego rozpoznania [14, 15]. W prognozowaniu losów pacjentów z NAFLD przeważało przekonanie, że proste stłuszczenie wątroby przy zachowaniu niezmięnionej sytuacji metabolicznej nie powoduje progresji do NASH. Niemniej z badań opartych na seryjnie wykonywanych biopsjach wątroby wynika, że NAFL i NASH są kolejnymi etapami procesu uszkodzenia wątroby z postępującym włóknieniem. Jego progresję obserwowano u chorych z obydwu grup, chociaż tempo progresji włóknienia różniło się istotnie. Postęp włóknienia o 1 stopień odnotowano średnio po 14 latach w przypadku NAFL i po 7 latach w przypadku NASH [16, 17].

Obecnie NAFLD jest w krajach uprzemysłowionych najczęściej diagnozowaną przewlekłą chorobą wątroby, ściśle powiązaną z narastaniem występowania otyłości, cukrzycy typu 2 (*type 2 diabetes mellitus* – T2DM) i zespołu metabolicznego. Częstość jej występowania szacuje się na ok. 20% światowej populacji, w Europie średnio 25–26% [18, 19]. Problem dotyczy również 10–20% populacji dziecięcej. Prognozy wskazują, że w ciągu najbliższych 10 lat NAFLD stanie się główną co do częstości występowania chorobą wątroby, przyczyną jej niewydolności i wskazaniem do transplantacji u dzieci i młodych dorosłych w krajach rozwiniętych [20, 21]. Te niepokojące dane epidemiologiczne stają się impulsem do poszukiwania przyczyn i mechanizmów prowadzących do wystąpienia i progresji NAFLD. Najważniejszymi obszarami poszukiwań są uwarunkowania genetyczne i wpływy czynników środowiskowych.

POSZUKIWANIE UWARUNKOWAŃ GENETYCZNYCH

Obserwacje rodzin, w których zdiagnozowano przypadki NAFLD, oraz częstsze jej występowanie zarówno u rodzeństwa, jak i u rodziców dzieci dotkniętych tym schorzeniem stanowiły asumpt do poszukiwania genetycznego podłoża takich nieprawidłowości [22]. W niniejszym opracowaniu pominięto szerszy opis wrodzonych zaburzeń, w których stłuszczenie wątroby stanowi jeden z elementów obrazu klinicznego (abetalipoproteinemia, rodzinna hipobetalipoproteinemia, cytrulinemia, rodzinne lipodystrofie, zaburzenia oksydacji kwasów tłuszczowych czy obniżona wątrobowa hydroliza triglicerydów) [23]. Nasza wiedza na temat uwarunkowań genetycznych NAFLD jest daleka od pełnego obrazu. Złożone efekty patofizjologiczne obserwowane w NAFLD lub NASH nie są skutkiem defektu jednego genu, którego identyfikacja pozwoliłaby na opracowanie metod zapobiegania i leczenia lub modyfikacji przebiegu choroby. Poszukiwania obejmują więc odrębności struktury genów (polimorfizmy), których ekspresja wpływa na proces nadmiernego gromadzenia tłuszczów w hepatocytach, mechanizmy stresu oksydacyjnego, procesu zapalnego i rozwoju włóknienia w powiązaniu z ogólnoustrojowymi zaburzeniami składającymi się na zespół metaboliczny [24, 25]. Analizowane są przede wszystkim „geny kandydujące” – takie, których rola w badanych zjawiskach jest udowodniona lub wysoce prawdopodobna. Jednym z takich genów, który koduje cząsteczkę wpływającą na proces gromadzenia tłuszczów w hepatocytach, jest *PNPLA3* (*patatin-like phospholipase domain-containing protein 3*). W genomie człowieka *PNPLA* tworzą rodzinę 10 genów kodujących fosfolipazy, których cząsteczki zawierają domeny podobne do patatyny – substancji wyizolowanej z bulwy ziemniaka i odgrywającej rolę cząsteczki sygnałowej w organizmach roślinnych [26]. Gen *PNPLA3* ulega ekspresji w wątrobie i tkance tłuszczowej, a jego produktem jest adiponutryna – białko związane z błoną wewnątrzcytoplazmatyczną [27]. W stosunku do triglicerydów wykazuje ono aktywność hydrolazy (lipazy) i transacylazy acylogliceroli [28, 29]. Romeo i wsp. przeanalizowali jego warianty w zróżnicowanej etnicznie grupie ponad 9000 pacjentów z NAFLD i znaleźli związek pomiędzy zwiększonym gromadzeniem lipidów i nasileniem zapalenia w wątrobie a występowaniem u pacjentów polimorfizmu I148M [30]. Wskutek zmiany pojedynczego nukleotydu w sekwencji DNA tworzącej gen (rs738409 C/G) w pozycji 148 łańcucha białkowego zamiast izoleucyny znajduje się metionina. Taka zamiana modyfikuje kształt cząsteczki, co zmniejsza

dostępność substratu do miejsca katalitycznego enzymu, a w komórce narasta ilość triglicerydów, które nie zostały zhydrolizowane przez enzym o zmienionej strukturze przestrzennej [28, 31]. Ponadto aktywność adiponutryny jako acylotransferazy powoduje regulowane pożywieniem zwiększenie syntezy lipidów w komórce, a wariant I148M cechuje się większą aktywnością niż podstawowa wersja enzymu [32]. Ekspresja genu i aktywność adiponutryny wzrasta pod wpływem diety bogatej w węglowodany, ale nie stwierdzono korelacji pomiędzy ekspresją *PNPLA3* a BMI, wrażliwością na insulinę i dyslipidemią [33, 34]. U pacjentów, których przypadki analizowali Sookoian i wsp., również potwierdzono związek wariantu I148M z gromadzeniem związków tłuszczowych w wątrobie, niezależnie od obecności T2DM, oraz korelację z nieprawidłową aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALT) i podwyższonym stężeniem triglicerydów w surowicy [35]. Nobili i wsp. włączyli ocenę polimorfizmu rs738409*PNPLA3* do algorytmu uwzględniającego cechy genetyczne i kliniczne dla prognozowania rozwoju NASH u otyłych dzieci z 80-procentowym prawdopodobieństwem (95% CI: 0,73–0,87) [36]. Obserwacje Valenti i wsp. wskazują, że stłuszczenie i włóknienie w wątrobie jest bardziej nasilone u homozygot (obydwa allele *PNPLA3* kodują wariant I148M) [37]. Omówiony wariant jest najlepiej udokumentowanym przykładem wpływu polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (*single-nucleotide polymorphism* – SNP) na proces stłuszczenia hepatocytów [23]. Dalsze obserwacje współwystępowania polimorfizmu *PNPLA3* i nasilenia włóknienia ugruntowują również jego rolę jako genetycznego czynnika ryzyka rozwoju i postępu włóknienia [38], a w konsekwencji rozwoju HCC [39] w przebiegu NAFLD.

Poszukiwania obszaru genomu powiązanego z nadmiernym gromadzeniem triglicerydów kierowały uwagę na region p13.11 chromosomu 19, gdzie zidentyfikowano obecność genu *TM6SF2* (*transmembrane 6 superfamily 2*) o początkowo nieznannej funkcji, ale którego polimorfizm (rs58542926 c.449 C>T) wiązał się z zamianą glutaminy na lizynę (E167K) w łańcuchu białkowym. Polimorfizm rs58542926 prowadził do powstania białka o zmniejszonej o połowę aktywności i istotnie korelował ze zwiększonym gromadzeniem triglicerydów i cholesterolu w hepatocytach [10, 40]. Ten wariant wiązał się również z nasileniem procesu zapalnego i włóknienia oraz rozwojem marskości wątroby niezależnie od BMI, T2DM i polimorfizmu I148M *PNPLA3* [41]. Takie obserwacje w połączeniu z istotną korelacją polimorfizmu E167K z podwyższoną aktywnością ALT i zmniejszonym stężeniem frakcji LDL (*low density lipoprotein*) cholesterolu i triglicerydów w surowicy wyraźnie świadczą o istotnej roli tego

wariantu w powstawaniu zaburzeń składających się na obraz NAFLD [40, 42]. Analiza wpływu poszczególnych alleli *TM6SF2* wykazała, że nosicielstwo allele T (lizyna w łańcuchu białkowym zamiast glutaminy) wiąże się z progresją NAFL do NASH i zaawansowanego włóknienia, ale jednocześnie ma ochronny wpływ w odniesieniu do miażdżycy i chorób układu krążenia [43]. Z kolei u nosicieli allele C (powszechnego, z glutaminą w pozycji 167) promowane jest usuwanie cząsteczek lipoprotein o bardzo małej gęstości (*very low density lipoprotein* – VLDL) z hepatocytów i ochrona przed ich stłuszczeniem, ale kosztem nasilenia miażdżycy i wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego [43–45].

Obydwa omówione polimorfizmy genów związanych z metabolizmem lipidów okazały się istotne również dla rozwoju alkoholowej marskości wątroby, dla której poszukiwania uwarunkowań genetycznych pozwoliły na ustalenie roli kolejnego polimorfizmu genu *MBOAT7* (*membrane bound O-acyltransferase domain containing 7*) [46]. Produktem tego genu jest acylotransferaza lizofosfatydyloinozytolu, enzym szlaku przemian kwasu arachidonowego (*arachidonic acid* – AA). Polimorfizm rs641738 skutkuje zmniejszeniem ilości produktu białkowego (czynnego enzymu), co prowadzi do gromadzenia wolnego AA i umożliwia jego oddziaływanie na tkankę wątrobową – stymulację procesu zapalnego i włóknienia. Polimorfizm ten korelował także z zaawansowaniem włóknienia u pacjentów z NAFLD [47, 48]. Wpływ tego polimorfizmu na postęp procesu zapalnego i włóknienia wydaje się mniej zależny od czynnika wywołującego. Związek z nasileniem tych procesów opisano nie tylko dla wspomnianej powyżej alkoholowej choroby wątroby [46], lecz także dla przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (PZW) typu B [49, 50] i typu C [51, 52]. Analizę łącznego wpływu wszystkich trzech polimorfizmów na przebieg NAFLD przeprowadzili Krawczyk i wsp. Zaobserwowali istotny związek *PNPLA3* i *TM6SF2* głównie ze stłuszczeniem, a *PNPLA3* i *MBOAT7* z nasileniem włóknienia. Wszystkie trzy odmiany genów łącznie wiązały się natomiast z większym stopniem uszkodzenia wątroby. Zatem, jak wskazują obserwacje, polimorfizm I148M *PNPLA3* pozostaje w istotnym związku zarówno ze stłuszczeniem, jak i procesem włóknienia [53].

Omówione polimorfizmy wiążą się z większym ryzykiem rozwoju stłuszczenia wątroby i progresji do NASH, niemniej całość obrazu klinicznego modulują uwarunkowania genetyczne przemian związków tłuszczowych [54, 55], wrażliwości tkanek na insulinę [56, 57], regulacji przebiegu stresu oksydacyjnego [58], metabolizmu żelaza [59, 60] czy zjawisk immunologicznych lub przemian homocysteiny w organizmie [23, 61]. Wymienione procesy zachodzą w tkance wątrobowej, ale również w innych tkankach i narządach

pozostających z wątrobą w licznych interakcjach i zależnościach metabolicznych [62].

Wydaje się, że pomimo obserwacji na modelach zwierzęcych i badań z zastosowaniem aktualnie dostępnych metod biologii molekularnej wiedza na temat skutków modyfikacji przebiegu procesów metabolicznych będących efektem polimorfizmów licznych genów jest dalece niepełna. Jednoznaczną ocenę utrudnia fakt, że aktywność genów ulega również ciągłym zmianom pod wpływem bodźców napływających ze środowiska.

WPLYW CZYNNIKÓW ŚRODOWISKOWYCH

Od połowy ubiegłego wieku przybywa obserwacji patomorfologów dotyczących coraz powszechniejszego występowania stłuszczenia wątroby i współwystępujących w części przypadków cech przewlekłego procesu zapalnego z towarzyszącym włóknieniem u osób nie nadużywających alkoholu. Spowodowało to wzrost liczby publikacji podsumowujących opisy zmian histologicznych przypominających alkoholowe uszkodzenie wątroby u osób niepijących [4, 63]. Tym samym istotny czynnik środowiskowy, jakim jest spożycie alkoholu, został wykluczony już w definicji schorzenia. Z NAFLD często współlistnieje nadwaga lub otyłość, więc oczywiste wydaje się powiązanie choroby wątroby z wysokokaloryczną dietą, nadmiernym spożyciem tłuszczów nasyconych i rafinowanych węglowodanów, słodzonych napojów i fruktozy w połączeniu z ograniczonym wysiłkiem fizycznym – czynników określanych łącznie jako niezdrowy styl życia [64, 65]. Te same czynniki ryzyka ustalono dla T2DM i CVD. Wzajemne powiązanie tych zjawisk potwierdzają obserwacje dotyczące występowania stłuszczeniowej choroby wątroby u prawie 70% chorych z T2DM, 60% osób z otyłością i ok. 90% osób z otyłością olbrzymią [66–68]. Konsekwentnie w każdym przypadku zaleca się modyfikację stylu życia i redukcję masy ciała – już obniżenie jej o 5–10% wartości wyjściowej przynosi korzystne efekty: normalizację stężenia triglicerydów, obniżenie zawartości związków tłuszczowych w wątrobie i poprawę wrażliwości na insulinę [69, 70]. Brak aktywności fizycznej, podobnie jak niewłaściwa dieta, wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zachorowania na CVD i T2DM. Takiej przyczynie przypisuje się 9% przypadków przedwczesnych zgonów na świecie [71]. Modyfikacja sposobu odżywiania w połączeniu z adekwatną do możliwości aktywnością fizyczną pozwala na poprawę ogólnego stanu zdrowia pacjentów z NAFLD [6]. Narastanie częstości występowania NAFLD i NASH w populacji dziecięcej krajów rozwiniętych również obserwuje się równoległe z narastaniem otyłości: częstość występowania NAFLD u dzieci z otyłością szacuje się na ponad 70% [72]. Dla tej populacji zalecenia modyfikacji stylu życia i zwiększenia aktywności fizycznej stanowią

pierwszoplanową formę interwencji [62]. Racjonalny i sprawdzony co do efektów krótkoterminowych schemat postępowania nie został jeszcze oceniony w zakresie odległego wpływu na naturalny przebieg NAFLD [1, 64]. Wstępne obserwacje wskazują, że niewielu pacjentom udaje się na dłuższą utrzymać efekt 10-procentowej redukcji masy ciała [73], a ponadto brakuje przekonujących dowodów, że taka interwencja jest absolutnie wystarczająca [74]. Kwestią sporną pozostaje, czy takie same czynniki środowiskowe mają wpływ na rozwój stłuszczenia wątroby u osób z prawidłową masą ciała i bez rozpoznanej T2DM lub CVD. Spośród osób z prawidłową masą ciała u 7–21% występuje NAFLD [3, 75]. Bugianesi i wsp. wykazali występowanie insulinoporności u osób z NAFLD bez T2DM [76], obserwacje Seppala-Lindroos i wsp. potwierdzają występowanie tego zjawiska również u osób z prawidłową masą ciała [77].

Dane epidemiologiczne wskazują, że NAFLD dotyka w większym stopniu mężczyzn. Ta przewaga jest silniej wyrażona u osób rasy kaukaskiej i występuje już w populacji dziecięcej [72, 78]. Mechanizm tego zróżnicowania jest nieznany. Postuluje się ochronny wpływ estrogenów, przeciwdziałający stłuszczeniu [79]. Niemniej Ryu i wsp. zaobserwowali odwrotną zależność pomiędzy wczesnym wystąpieniem pierwszej miesiączki u dziewczynki a rozwojem NAFLD u kobiet w wieku średnim [80], co sugeruje, że działanie estrogenów nie jest czynnikiem dominującym. Narastanie częstości występowania NAFLD w populacji z wiekiem pozwoliło na włączenie tego czynnika do grupy czynników ryzyka rozwoju stłuszczenia wątroby i jego powikłań [2, 81]. Autorzy podsumowania wyników *Rotterdam Study* potwierdzili powszechne występowanie NAFLD u osób w wieku średnio 76,4 ± 6,0 roku. Jednocześnie częstość występowania tego schorzenia zmniejszała się u osób w bardziej zaawansowanym wieku. Wysłunięto postulat weryfikacji hipotezy, że zaawansowany wiek może być pozytywnym czynnikiem selekcyjnym [82]. Równie uprawniony wydaje się wniosek, że w związku z danymi o skróceniu czasu przeżycia pacjentów z NAFLD grupę powyżej 70. roku życia tworzą w jakimś odsetku osoby, u których nigdy nie występowało stłuszczenie wątroby oraz u których nie nastąpiła progresja NAFL – z przyczyn, które jeszcze czekają na wyjaśnienie. Do listy prawdopodobnych czynników można dopisać również chociażby jakość snu. Kim i wsp. zaobserwowali istotny związek pomiędzy ilością i jakością snu pracujących osób w średnim wieku a ryzykiem wystąpienia u nich NAFLD [83].

PODSUMOWANIE

Zaznaczone w tytule czynniki istotne w patogenezie NAFLD ze względu na formułę tego opracowania

zostały omówione skrótowo bądź jedynie zasygnalizowane. Kliniczna przydatność rozważań na temat podłoża genetycznego NAFLD u pojedynczego pacjenta wymaga zastrzeżenia, że obecność poszczególnych wariantów polimorficznych nie determinuje w sposób bezwzględny rozwoju choroby lub jej niekorzystnego przebiegu. W ciągu życia osobniczego predyspozycje zapisane w genomie podlegają modyfikacji przez czynniki środowiskowe i ich wzajemne interakcje. Identyfikacja czynników ryzyka, zarówno środowiskowych, jak i genetycznych, ma przede wszystkim na celu identyfikację pacjentów zagrożonych szybkim postępowaniem NAFLD. Będą to chorzy wymagający objęcia bardziej wnikliwym nadzorem, z sugestią wpływu na modyfikowalne czynniki ryzyka. Ostateczna lista cech, które pozwolą na wyłonienie tych chorych z populacji, nie wydaje się jeszcze doprecyzowana.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-402.
- Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2017; 37 Suppl. 1: 81-4.
- Das K, Das K, Mukherjee PS, et al. Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 1593-602.
- Brown GT, Kleiner DE. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism* 2016; 65: 1080-6.
- Bedossa P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2017; 37 Suppl. 1: 85-9.
- Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010; 53: 372-84.
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-9.
- Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 389-97.
- Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ* 2011; 343: d6891.
- Anstee QM, Hardy T, Day CP. Steatosis and metabolic risk factors: who is at risk of liver disease progression? In: *Therapy in liver diseases*. Gines P, Fors X, Fernandez J, et al. (eds.). Elsevier, Barcelona 2015; 105-10.
- Marengo A, Jouness RI, Bugianesi E. Progression and natural history of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 313-24.
- Sanyal AJ. The course of cirrhotic NASH: how different is it from other cirrhotoses? EASL Postgraduate Course. *Metabolic Liver Disease*. Vienna 2015; 102-6.
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-85.
- Day C. Who are the NAFLD patients at risk of disease progression? EASL Postgraduate Course. *Metabolic Liver Disease*. Vienna 2015; 93-5.
- Söderberg C, Stål P, Askling J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010; 51: 595-602.
- Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015; 61: 1547-54.
- McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015; 62: 1148-55.
- Masarone M, Federico A, Abenavoli L, et al. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. *Rev Recent Clin Trials* 2014; 9: 126-33.
- Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 524-30.
- Temple JL, Cordero P, Li J, et al. A guide to non-alcoholic fatty liver disease in childhood and adolescence. *Int J Mol Sci* 2016; 17(6). pii: E947 doi:10.3390/ijms17060947.
- Goyal NP, Schwimmer JB. The progression and natural history of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 325-38.
- Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, et al. Heritability of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 1585-92.
- Hooper AJ, Adams LA, Burnett JR. Genetic determinants of hepatic steatosis in man. *J Lipid Res* 2011; 52: 593-617.
- Day CP. From fat to inflammation. *Gastroenterology* 2006; 130: 207-10.
- Trauner M, Arrese M, Wagner M. Fatty liver and lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 299-310.
- Wilson PA, Gardner SD, Lambie NM, et al. Characterization of the human patatin-like phospholipase family. *J Lipid Res* 2006; 47: 1940-9.
- Lake AC, Sun Y, Li JL, et al. Expression, regulation, and triglyceride hydrolase activity of adiponutrin family members. *J Lipid Res* 2005; 46: 2477-87.
- Rydel TJ, Williams JM, Krieger E, et al. The crystal structure, mutagenesis, and activity studies reveal that patatin is a lipid acyl hydrolase with a Ser-Asp catalytic dyad. *Biochemistry* 2003; 42: 6696-708.
- Pingitore P, Pirazzi C, Mancina RM, et al. Recombinant PNP-LA3 protein shows triglyceride hydrolase activity and its I148M mutation results in loss of function. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1841: 574-80.
- Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNP-LA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; 40: 1461-5.
- He S, McPhaul C, Li JZ, et al. A sequence variation (I148M) in PNPLA3 associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis. *J Biol Chem* 2010; 285: 6706-15.
- Kumari M, Schoiswohl G, Chitraju C, et al. Adiponutrin functions as a nutritionally regulated lysophosphatidic acid acyltransferase. *Cell Metab* 2012; 15: 691-702.
- Chen W, Chang B, Li L, Chan L. Patatin-like phospholipase domain-containing 3/adiponutrin deficiency in mice is not associated with fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 1134-42.

34. Kotronen A, Johansson LE, Johansson LM, et al. A common variant in PNPLA3, which encodes adiponutrin, is associated with liver fat content in humans. *Diabetologia* 2009; 52: 1056-60.
35. Sookoian S, Castaño GO, Burgueño AL, et al. A nonsynonymous gene variant in the adiponutrin gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity. *J Lipid Res* 2009; 50: 2111-6.
36. Nobili V, Donati B, Panera N, et al. A 4 polymorphism risk score predicts steatohepatitis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 632-6.
37. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase 3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 1209-17.
38. Krawczyk M, Grünhage F, Zimmer V, et al. Variant adiponutrin (PNPLA3) represents a common fibrosis risk gene: non-invasive elastography-based study in chronic liver disease. *J Hepatol* 2011; 55: 299-306.
39. Liu YL, Patman GL, Leathart JB, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C>G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014; 61: 75-81.
40. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2014; 46: 352-6.
41. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun* 2014; 5: 4309.
42. O'Hare EA, Yang R, Yerges-Armstrong L, et al. TM6SF2rs58542926 impacts lipid processing in liver and small intestine. *Hepatology* 2016 Dec 27. doi: 10.1002/hep.29021 [Epub ahead of print].
43. Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 2015; 61: 506-14.
44. Holmen OL, Zhang H, Fan Y, et al. Systematic evaluation of coding variation identifies a candidate causal variant in TM6SF2 influencing total cholesterol and myocardial infarction risk. *Nat Genet* 2014; 46: 345-51.
45. Sookoian S, Castaño GO, Scian R, et al. Genetic variation in transmembrane 6 superfamily member 2 and the risk of non-alcoholic fatty liver disease and histological disease severity. *Hepatology* 2015; 61: 515-25.
46. Buch S, Stickel F, Trépo E, et al. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nat Genet* 2015; 47: 1443-8.
47. Mancina RM, Dongiovanni P, Petta S, et al. The MBOAT7-TMC4 variant rs641738 increases risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of European descent. *Gastroenterology* 2016; 150: 1219-30.
48. Luukkonen PK, Zhou Y, Hyötyläinen T, et al. The MBOAT7 variant rs641738 alters hepatic phosphatidylinositols and increases severity of non-alcoholic fatty liver disease in humans. *J Hepatol* 2016; 65: 1263-5.
49. Thabet K, Chan HL, Petta S, et al. The MBOAT 7 variant rs641738 increases inflammation and fibrosis in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2017 Jan 20. doi: 10.1002/hep.29064 [Epub ahead of print].
50. Zampino R, Coppola N, Cirillo G, et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 I148M variant is associated with liver steatosis and fat distribution in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3005-10.
51. Thabet K, Asimakopoulos A, Shojaei M, et al. MBOAT7 rs641738 increases risk of liver inflammation and transition to fibrosis in chronic hepatitis C. *Nat Commun* 2016; 7: 12757.
52. Heim MH, Bochud PY, George J. Host-hepatitis C viral interactions: the role of genetics. *J Hepatol* 2016; 65 (1 Suppl.): S22-32.
53. Krawczyk M, Rau M, Schattenberg JM, et al. Combined effects of the PNPLA3 rs738409, TM6SF2rs58542926, and MBOAT7 rs641738 variants on NAFLD severity: a multicenter biopsy-based study. *J Lipid Res* 2017; 58: 247-55.
54. Valenti L, Nobili V, Al-Serri A, et al. The APOC3 T-455C and C-482T promoter region polymorphisms are not associated with the severity of liver damage independently of PNPLA3 I148M genotype in patients with nonalcoholic fatty liver. *J Hepatol* 2011; 55: 1409-14.
55. Luukkonen PK, Zhou Y, Sädevirta S, et al. Hepatic ceramides dissociate steatosis and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1167-75.
56. Dongiovanni P, Valenti L, Rametta R, et al. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010; 59: 267-73.
57. Valenti L, Mendoza RM, Rametta R, et al. Hepatic notch signaling correlates with insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes* 2013; 62: 4052-62.
58. Al-Serri A, Anstee QM, Valenti L, et al. The SOD2 C47T polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: evidence from case-control and intra-familial allele association studies. *J Hepatol* 2012; 56: 448-54.
59. Valenti L, Canavesi E, Galmozzi E, et al. Beta-globin mutations are associated with parenchymal siderosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2010; 53: 927-33.
60. Aigner E, Weiss G, Datz C. Dysregulation of iron and copper homeostasis in nonalcoholic fatty liver. *World J Hepatol* 2015; 7: 177-88.
61. Dongiovanni P, Anstee QM, Valenti L. Genetic predisposition in NAFLD and NASH: impact on severity of liver disease and response to treatment. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 5219-38.
62. Nobili V. Pediatric NASH: is it different and should we look for it? EASL Postgraduate Course. *Metabolic Liver Disease*. Vienna 2015; 31-5.
63. Kleiner DE. The pathology of steatohepatitis and fatty liver disease. In: *Update in treatment of liver disease*. Arroyo V, Navasa M, Forns X, et al. (eds.). *Ars Medica*, Barcelona 2005; 267-77.
64. Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 91-112.
65. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 901-10.
66. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013; 5: 1544-60.
67. Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology* 2007; 133: 496-506.
68. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 1212-8.
69. Zelber-Sagi S, Ratzin V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3377-89.

70. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, et al. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 603-8.
71. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012; 380: 219-29.
72. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118: 1388-93.
73. Wadden TA, Volger S, Sarwer DB, et al. A two years randomized trial of obesity treatment in primary care practice. *N Engl J Med* 2011; 365: 1969-79.
74. Marchesini G, Mazzotti A. NAFLD incidence and remission: only a matter of weight gain and weight loss? *J Hepatol* 2015; 62: 15-7.
75. Wong V. NASH in lean patients. *EASL Postgraduate Course. Metabolic liver disease. Vienna, 2015; 36-40.*
76. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia* 2005; 48: 634-42.
77. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 8: 3023-8.
78. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140: 124-31.
79. Mashav N, Shibolet O. Clinical aspects of nonalcoholic fatty liver disease. In: *Liver metabolism and fatty liver disease*. Tirosch O (ed). CRC Press, Boca Raton 2015; 3-24.
80. Ryu S, Chang Y, Choi Y, et al. Age at menarche and non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2015; 62: 1164-70.
81. Noureddin M, Yates KP, Vaughn IA, et al. Clinical and histological determinants of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in elderly patients. *Hepatology* 2013; 58: 1644-54.
82. Koehler EM, Schouten JN, Hansen BE, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study. *J Hepatol* 2012; 57: 1305-11.
83. Kim CW, Yun KE, Jung HS, et al. Sleep duration and quality in relation to non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged workers and their spouses. *J Hepatol* 2013; 59: 351-7.

PRACA POGLĄDOWA

Wpływ zaburzeń mikroflory jelitowej na rozwój i progresję niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby

Intestinal microbiota and nonalcoholic fatty liver disease

Anatol Panasiuk

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

ADRES DO KORESPONDENCJI: Anatol Panasiuk, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, e-mail: anatol@panasiuk.pl

STRESZCZENIE

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) jest dość pospolitym schorzeniem tego narządu, które przebiega w większości bezobjawowo. Przyczyny choroby są w zasadzie powszechnie znane, jednak patogenezą jest nieznaną. Obciążenie hepatocytów dużą ilością kwasów tłuszczowych prowadzi do upośledzenia ich funkcji, a następstwa w postaci zapalenia oraz włóknienia wątroby mogą być poważne. Ostatnio prowadzone są intensywne badania nad rolą mikrobiomu w stłuszczeniu wątroby, którego dynamicznie zmieniający się skład może nasilać lub redukować NAFLD.

SŁOWA KLUCZOWE: mikrobiota, flora jelitowa, wątroba, stłuszczenie.

ABSTRACT

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a relatively common liver disease usually with silent clinical manifestations. The causes of NAFLD are known but the pathogenesis is unclear. Diffuse deposits of fatty acids in hepatocytes cytoplasm are the cause of impaired liver function due to inflammation and liver fibrosis. Numerous studies are conducted to determine the role of a microbiome in NAFLD. This article describes the influence of intestinal flora on the liver steatosis.

KEY WORDS: microbiota, gut microflora, liver, steatosis.

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) jest jedną z najczęstszych chorób wątroby. Do rozpoznania wymagane jest stwierdzenie stłuszczenia wątroby z wykluczeniem innych przyczyn, takich jak znaczące używanie alkoholu, leki hepatotoksyczne, przyczyny wrodzone. Niealkoholowe stłuszczenie wątroby definiuje się jako patologiczne gromadzenie tłuszczów w hepatocytach. Patogeneza stłuszczenia jest nieznaną. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby towarzyszy zespołowi metabolicznemu, otyłości, cukrzycy, hiperlipidemii lub nadciśnieniu tętniczemu [1]. Częstość występowania tego schorzenia w populacji ocenia się na ok. 25–30%. Ze względu na bezobjawowy przebieg u wielu osób NAFLD jest często niewykryta. Przy długo utrzymujących się czynnikach ryzyka proces ten może indukować zapalenie wątroby z towarzyszącym włóknieniem, nadciśnieniem wrotnym, a niekiedy prowadzi do marskości wątroby. Stłuszczenie wątroby

może być przyczyną, jak także następstwem insulinooporności [2]. Stłuszczenie wątroby występuje również u osób szczupłych stosujących dietę bogatą w tłuszcza, z nadmierną podażą fruktozy lub z niedoborem metioniny czy choliny [3]. Dlatego bardzo trudno jest określić jednoznacznie, co u danego pacjenta może być czynnikiem indukującym stłuszczenie wątroby.

W badaniu histopatologicznym stłuszczenie wątroby przejawia się wzmożonym gromadzeniem się tłuszczu wewnątrz hepatocytów. W zależności od etiologii choroby lokalizacja stłuszczonych hepatocytów jest różna. W przypadku niewydolności krążenia stłuszczeniu ulegają zwykle hepatocyty w okolicy żyły centralnej zrazików (III strefa wg Rappaporta), co wynika z utrudnionego odpływu krwi ze zrazików oraz z tego, że niedotlenione komórki mają tendencję do kumulacji kwasów tłuszczowych. W przypadku toksycznego uszkodzenia wątroby przez leki, alkohol czy środki chemiczne stłuszczeniu ulegają hepatocy-

ty położone obwodowo do żyły centralnej zrazików, tj. w otoczeniu triady wątrobowej (I strefa wg Rappaporta). W przypadku stwierdzenia wpływu mieszanych czynników można zaobserwować stłuszczenie hepatocytów w strefach pośrednich zrazików (II strefa wg Rappaporta). Stłuszczenie hepatocytów przybiera odmienne rozmiary w różnych częściach wątroby i obserwuje się niehomogenność zmian w badaniach obrazowych lub też w biopsji wątroby. W badaniu mikroskopowym stwierdza się różnorodność dyspersji tłuszczu w hepatocytach – stłuszczenia o drobnej dyspersji (stłuszczenie drobnokropelkowe), a także duże nagromadzenie się kwasów tłuszczowych, czyli zwyrodnienie wielokropelkowe. Ocena histopatologiczna powinna uwzględniać analizę odsetka hepatocytów ze zwyrodnieniem tłuszczowym, martwicę hepatocytów, zapalenie oraz stopień włóknienia. Zwykle stłuszczenie hepatocytów bez martwicy, zapalenia oraz patologicznego włóknienia określa się jako stłuszczenie proste. Gdy pojawia się martwica hepatocytów, zwykle występuje zapalenie w otoczeniu rozpadających się komórek (wynika to ze specyfiki śmierci komórki, apoptoza nie jest charakterystyczna dla stłuszczonego hepatocytów) oraz włóknienie zrębu wątroby. Wtedy mamy do czynienia z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (*nonalcoholic steatohepatitis* – NASH) [4].

ROLA FLORY JELITOWEJ W NIEALKOHOLOWEJ STŁUSZCZENIOWEJ CHOROBY WĄTROBY

Hepatolodzy akceptują istnienie ścisłej zależności między jelitem a wątrobą. Określa się je mianem osi jelito-wątroba [5]. Oczywisty jest udział bakterii jelitowych w nasileniu chorób wątroby. Chorobami tego narządu, które mogą zależeć od składu mikrobiomu, są NAFLD oraz NASH. Pod uwagę brane są różne patomechanizmy indukcji choroby przez bakterie, m.in. zwiększenie apetytu, zwiększona produkcja krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, indukcja zapalenia jelita i uszkodzenie bariery jelitowej w wyniku dysbiozy [6, 7]. Zasadniczą rolą mikrobiomu jelitowego jest udział w trawieniu, wchłanianiu składników pokarmowych, modulowaniu odporności organizmu oraz w produkcji hormonów jelitowych [8].

W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się składowi flory bakteryjnej przewodu pokarmowego oraz jej udziałowi w patogenezie licznych chorób ustrojowych. Należy zauważyć, że układ między żywicielem (człowiekiem) a mikrobiomem jest bardzo dynamiczny, zmienny w czasie i różnorodny, nawet u tego samego człowieka. O składzie flory jelitowej decyduje bardzo wiele czynników, takich jak wiek, choroby to-

warzyszające, styl życia, sposób odżywiania, leki, wpływ środowiskowe, odporność [9, 10]. Mikrobiom człowieka składa się z ponad tysiąca gatunków bakterii z gromad: *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinobacteria* oraz *Proteobacteria* [11]. W badaniach mikrobiomu z zastosowaniem sekwencyjnej analizy 16s rRNA przeprowadzonych przez Ramana i wsp. u 30 otyłych pacjentów z NAFLD wykazano wzrost populacji *Lactobacillus*, a zmniejszenie *Firmicutes* oraz *Oscillibacteria* w porównaniu ze zdrowymi osobami [12]. W badaniach Wonga i wsp. stwierdzono zmniejszenie populacji *Firmicutes*, *Anaerosporeobacter* i *Faecalibacterium* przy braku różnic w populacji bakterii z gromady *Bacteroidetes* u osób z NASH w porównaniu z osobami zdrowymi [13]. Zwiększenie populacji *Bacteroidetes* u osób ze stłuszczeniem w porównaniu z chorymi z NASH wykazali Boursier i wsp. [14].

Niewiele publikacji dotyczy roli mikrobiomu w patogenezie NASH. Stwierdzono, że istnieją znaczące różnice w zawartości dwóch rodzajów bakterii: *Bacteroides* oraz *Prevotella*, w kale chorych z NASH i osób zdrowych [14]. Bakterie z rodzaju *Bacteroides* występują w NASH w dużych ilościach, natomiast *Prevotella* w mniejszych ilościach. Bakterie te są konkurencyjne w stosunku do siebie. Wykazano, że istnieje odwrotna zależność pomiędzy ilością *Bacteroides* i *Prevotella* [15].

Na populację *Bacteroides*, a tym samym NASH, ma wpływ dieta bogatej w tłuszcze, białko zwierzęce oraz cukry [16, 17]. Rozrost flory *Bacteroides* koreluje ze zwiększeniem zawartości w pożywieniu wielocukrów (oligosacharydów zawierających glukozę i fruktozę), D-pinitolu, kwasu deoksycholowego oraz ze zmniejszeniem zawartości krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych i aminokwasów [18]. Na populację innych istotnych bakterii z rodzaju *Ruminococcus* ma wpływ dieta [19]. Uważa się, że jest to populacja bakterii niehomogenna, o różnym, niekiedy przeciwnym oddziaływaniu na organizm. Nie ma jednoznacznych dowodów potwierdzających ich wpływ na włóknienie wątroby [20, 21]. Proporcje *Proteobacteria/Enterobacteriaceae/Escherichia* są wyższe u dzieci z NASH niż u dzieci zdrowych [21]. Ponadto u dzieci chorych na NASH w porównaniu z osobami dorosłymi obserwuje się zmniejszenie populacji innych bakterii probiotycznych, takich jak *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Alistipes*, *Blautia*, *Coprococcus*, *Oscillospora*, *Prevotella* [20–22].

Chorym z NAFLD i NASH towarzyszy przerost bakteryjny w jelicie cienkim (*small intestinal bacterial overgrowth* – SIBO). Ocenia się, że u 38–60% pacjentów z NAFLD występuje SIBO, co potwierdzono m.in. na podstawie badań mikrobiologicznych aspiratów z dwunastnicy. Jednak w badaniach [23] nie stwierdzono istotnych zależności między występowaniem

SIBO i zapaleniem śródzrazikowym w NASH lub też stopniem włóknienia w NAFLD [23, 24].

MECHANIZMY UCZESTNICZĄCE W ODDZIAŁYWANIU MIKROBIOMU NA NIEALKOHOLOWĄ STŁUSZCZENIOWĄ CHOROBEJĄ WĄTROBY

Bariera jelitowa

Barierę jelitową tworzą komórki błony śluzowej jelita. Ścisłe połączenia między komórkami stanowią gwarancję zachowania integralności środowiska wewnętrznego organizmu i tworzą barierę pomiędzy nim a światłem jelita z trylionami bakterii mikrobiomu. Naruszenie bariery czynnościowej i organicznej przez różne czynniki prowadzi do translokacji produktów metabolizmu bakterii lub samych bakterii do krążenia ogólnego. Zapalenie jelita jest główną przyczyną zwiększenia przepuszczalności ściany jelita. Taki stan określa się jako „jelito przeciekające” (*leaky gut*) [25]. U osób z NASH biopsja błony śluzowej jelita wykazuje stan zapalny oraz zmniejszenie stężenia białek adhezyjnych JAM-A (*junctional adhesion molecule*) [26]. Translokacja produktów metabolizmu bakterii jelitowych uczestniczy w rozwoju i nasileniu NASH. Podkreśla się rolę translokacji bakterii w rozwoju NAFLD u osób z SIBO [23]. W metaanalizie Luther i wsp. wykazali zależność między przepuszczalnością jelita a ryzykiem rozwoju NAFLD i NASH [27]. Sugeruje się, że mogą istnieć genetyczne predyspozycje do dysfunkcji bariery jelitowej ze zwiększoną translokacją endotoksyn bakteryjnych odgrywających rolę w zapaleniu oraz NASH [26]. Zmniejszenie stanu zapalnego w ścianie jelita przez kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA) obniża jego przepuszczalność oraz redukuje stłuszczenie wątroby. Pato-mechanizm tego zjawiska jest jednak nieznan.

Zapalenie

W identyfikacji oraz odpowiedzi organizmu na patogeny jelitowe biorą udział receptory Toll-podobne (*Toll-like receptors* – TLR), prozapalne wewnątrzkomórkowe białka, zwane inflamasomami, oraz receptory lecytyny typu C [28]. Uszkodzenie mechanizmów identyfikacji drobnoustrojów przy zaburzeniach flory jelitowej może odgrywać istotną rolę w stłuszczeniu wątroby, włóknieniu, rozwoju zapalenia oraz pojawieniu się NASH.

Metabolity bakteryjne

Intensywny metabolizm flory jelitowej stanowi przyczynę tworzenia się dużej ilości metabolitów, któ-

re oddziałują na wzajemne zależności między drobnoustrojami a organizmem człowieka. Metabolity odgrywają ważną rolę w rozwoju zapalenia jelita i zespołu metabolicznego oraz powstaniu zespołu „jelita przeciekającego” [29].

Lipopolisacharydy

Lipopolisacharyd (LPS) jest białkiem będącym składową ścianą Gram-ujemnych bakterii żyjących w jelicie. Odgrywa istotną rolę w aktywacji komórek Kupffera, które odpowiadają za indukcję zapalenia oraz włóknienia w podścielisku wątroby. Lipopolisacharydy, zwane również endotoksynami, po przejściu przez barierę jelitową łączą się z receptorami CD14 występującymi na komórkach żernych wątroby oraz limfocytami cytotoksycznymi, aktywizują je i nasilają uszkodzenie wątroby, w tym rozwój NAFLD [30]. Badania eksperymentalne na myszach w modelu z NAFLD wykazały duże stężenie LPS w żyłce wrotnej oraz wysoką ekspresję CD14 i TLR4 na komórkach Kupffera [31]. Harte i wsp. wykazali u osób z NAFLD korelację między stężeniem LPS a wzrostem markerów zapalnych rozpuszczalnej formy CD14 oraz receptora II dla TNF- α [32].

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (*short-chain fatty acids* – SCFA) powstają w jelicie jako produkt fermentacji polisacharydów przez bakterie jelitowe, m.in. u osób z nadwagą oraz stosujących dietę wysokowęglowodanową. Wydaje się, że SCFA odgrywają istotną rolę w patogenezie NAFLD. Istnieje kilka badań doświadczalnych wykazujących, że SCFA nasilają stłuszczenie oraz zapalenie w wątrobie w przebiegu NAFLD [33, 34].

Kwasy żółciowe

Kwasy żółciowe, wytwarzane przez hepatocyty i wydzielane do przewodu pokarmowego, uczestniczą w trawieniu tłuszczów, metabolizmie glukozy oraz procesach energetycznych [35]. Bakterie flory jelitowej przekształcają pierwotne kwasy żółciowe w skoniugowane, które tworzą micelle i ułatwiają procesy trawienia i wchłaniania tłuszczów. Kwasy żółciowe łączą się z jądrowym receptorem FXR (*farnesoid X receptor*), który występuje w dużych ilościach w wątrobie oraz jelitach. W wątrobie kwasy żółciowe, łącząc się z FXR, powodują zahamowanie syntezy kwasów żółciowych, pobudzają regenerację wątroby, redukują gromadzenie się kwasów tłuszczowych w wątrobie oraz poprawiają metabolizm cholesterolu oraz glukozy [35, 36]. Jednak bezpośredni wpływ mikrobiomu na regulującą funkcję komplek-

sów FXR – kwasy tłuszczowe w NAFLD jest nieznan. Stwierdzono jednak, że zastosowanie agonistów FXR, np. kwasu chenodeoksycholowego lub obeticholowego, może prowadzić do zmniejszenia intensywności stłuszczenia hepatocytów w NAFLD oraz zapalenia i włóknienia w wątrobie [37, 38]. Kwas deoksycholowy występuje w znacznych ilościach w wątrobie w NASH, włóknieniu wątroby oraz w indukowanym przez fruktozę zapaleniu wątroby [39, 40]. W warunkach doświadczalnych u szczurów wykazano indukcję apoptozy kwasem deoksycholowym [41]. W innych badaniach stwierdzono, że skoniugowane pod wpływem tauryny kwasy żółciowe powodują zmianę składu mikrobiomu, aktywację inflamasomów, wytwarzanie antybakteryjnych białek, a także chronią przed zapaleniem jelita [42]. Wyniki badań doświadczalnych na myszach leczonych antybiotykami wykazały, że flora jelitowa nie tylko zmniejsza stężenie skoniugowanych kwasów żółciowych, lecz także moduluje ekspresję FXR, co wpływa na syntezę kwasów żółciowych [7, 43].

Modyfikacje mikrobiomu

Mikrobiom może być celem terapeutycznym w NAFLD lub NASH. Zaburzenia flory jelitowej można modyfikować na wiele sposobów, m.in. stosując antybiotyki, probiotyki, transplantację stolca, leki prokinetyczne czy przeciwzapalne. Dotychczas nie ma standardów leczenia NAFLD z wykorzystaniem mikrobiomu lub jego modyfikacji. Istnieją doniesienia o pozytywnym wpływie rifaksyminy na redukcję stężenia endotoksyn i cytokin prozapalnych, co skutkuje zmniejszeniem się nasilenia NAFLD oraz co ciekawe – redukcją masy ciała [44]. Leki prokinetyczne (np. mosapryd) redukują nasilenie NASH u myszy [45], nie zmniejszając liczby bakterii, ale skład jakościowy flory jelitowej. Ponadto redukują zapalenie jelita grubego oraz stężenie endotoksyn w surowicy [45]. Probiotyki są podstawowym lekiem w modyfikacji mikrobiomu i przywracaniu zaburzeń spowodowanych antybiotykoterapią czy radioterapią. Rola probiotyków w leczeniu stłuszczenia wątroby nadal jednak jest niewyjaśniona.

Nie stwierdzono dotychczas żadnego gatunku bakterii, któremu można by przypisać wywoływanie NAFLD, a różnice w składzie mikrobiomu dzieci i dorosłych z NAFLD dowodzą, że nie można uznać określonych bakterii za przyczynę rozwoju stłuszczenia wątroby.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 1388-9.
2. Das K, Das K, Mukherjee PS, et al. Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 1593-602.
3. Bashiardes S, Shapiro H, Rozin S, et al. Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota. *Mol Metab* 2016; 5: 782-94.
4. Ferrell LD, Kakar S (eds.). *Liver Pathology*. Demos Medical 2011; 39-60.
5. Brandl K, Kumar V, Eckmann L. Gut-liver axis at the frontier of host-microbial interactions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312: G413-9.
6. Bluemel S, Williams B, Knight R, et al. Precision medicine in alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease via modulating the gut microbiota. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 311: G1018-36.
7. Swann JR, Want EJ, Geier FM, et al. Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 4523-30.
8. Caligiuri A, Gentilini A, Marra F. Molecular pathogenesis of NASH. *Int J Mol Sci* 2016; 17. pii: E1575.
9. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 13780-5.
10. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PloS One* 2010; 5: e9085.
11. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-80.
12. Raman M, Ahmed I, Gillevet PM, et al. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 868-75.e1-3.
13. Wong VW, Tse CH, Lam TT, et al. Molecular characterization of the fecal microbiota in patients with nonalcoholic steatohepatitis – a longitudinal study. *PloS One* 2013; 8: e62885.
14. Boursier J, Mueller O, Barret M, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology* 2016; 63: 764-75.
15. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486: 222-7.
16. Jegatheesan P, Beutheu S, Freese K, et al. Preventive effects of citrulline on Western diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in rats. *Br J Nutr* 2016; 116: 191-203.
17. Xie G, Wang X, Liu P, et al. Distinctly altered gut microbiota in the progression of liver disease. *Oncotarget* 2016; 7: 19355-66.
18. Zhao Y, Wu J, Li JV, et al. Gut microbiota composition modifies fecal metabolic profiles in mice. *J Proteome Res* 2013; 12: 2987-99.
19. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505: 559-63.
20. Del Chierico F, Nobili V, Vernocchi P, et al. Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients unveiled by an integrated meta-omics-based approach. *Hepatology* 2017; 65: 451-64.

21. Zhu L, Baker SS, Gill C, et al. Characterization of the gut microbiome in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013; 57: 601-9.
22. Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology* 2014; 146: 1513-24.
23. Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 49: 1877-87.
24. Kapil S, Duseja A, Sharma BK, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 213-21.
25. Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 141-53.
26. Rahman K, Desai C, Iyer SS, et al. Loss of junctional adhesion molecule a promotes severe steatohepatitis in mice on a diet high in saturated fat, fructose, and cholesterol. *Gastroenterology* 2016; 151: 733-46.
27. Luther J, Garber JJ, Khalili H, et al. Hepatic injury in nonalcoholic steatohepatitis contributes to altered intestinal permeability. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2015; 1: 222-32.
28. Miura K, Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7381-91.
29. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 341-52.
30. Dixon LJ, Barnes M, Tang H, et al. Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol* 2013; 3: 785-97.
31. Rivera CA, Adegboyega P, van Rooijen N, et al. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2007; 47: 571-9.
32. Harte AL, da Silva NF, Creely SJ, et al. Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease. *J Inflamm (Lond)* 2010; 7: 15.
33. Kimura I, Ozawa K, Inoue D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun* 2013; 4: 1829.
34. Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* 2009; 461: 1282-6.
35. Cipriani S, Mencarelli A, Palladino G, et al. FXR activation reverses insulin resistance and lipid abnormalities and protects against liver steatosis in Zucker (fa/fa) obese rats. *J Lipid Res* 2010; 51: 771-84.
36. de Aguiar Vallim TQ, Tarling EJ, Edwards PA. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metabolism* 2013; 17: 657-69.
37. Cariou B. The farnesoid X receptor (FXR) as a new target in non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Metab* 2008; 34: 685-91.
38. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 956-65.
39. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 1961-71.
40. Aranha MM, Cortez-Pinto H, Costa A, et al. Bile acid levels are increased in the liver of patients with steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 519-25.
41. Ferreira DM, Afonso MB, Rodrigues PM, et al. c-Jun N-terminal kinase 1/c-Jun activation of the p53/microRNA 34a/sirtuin 1 pathway contributes to apoptosis induced by deoxycholic acid in rat liver. *Mol Cell Biol* 2014; 34: 1100-20.
42. Levy M, Thaiss CA, Zeevi D, et al. Microbiota-modulated metabolites shape the intestinal microenvironment by regulating NLRP6 inflammasome signaling. *Cell* 2015; 163: 1428-43.
43. Sayin SI, Wahlstrom A, Felin J, et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab* 2013; 17: 225-35.
44. Gangarapu V, Ince AT, Baysal B, et al. Efficacy of rifaximin on circulating endotoxins and cytokines in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 840-5.
45. Okubo H, Nakatsu Y, Sakoda H, et al. Mosapride citrate improves nonalcoholic steatohepatitis with increased fecal lactic acid bacteria and plasma glucagon-like peptide-1 level in a rodent model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308: G151-8.

PRACA POGLĄDOWA

Wpływ niealkoholowej choroby tłuszczeniowej wątroby na ryzyko rozwoju miażdżycy i chorób układu krążenia

Influence of non-alcoholic fatty liver disease on risk of atherosclerosis and cardiovascular diseases

Kamila Wójcik-Cichy, Anna Piekarska

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ADRES DO KORESPONDENCJI: Anna Piekarska, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź, e-mail: annapiekar@op.pl

STRESZCZENIE

Niealkoholowa choroba tłuszczeniowa wątroby (NAFLD) jest najczęstszym przewlekłym schorzeniem wątroby. Otyłość, dyslipidemia, cukrzyca i zespół metaboliczny są czynnikami, które wpływają na występowanie tej patologii. Ze względu na fakt, że czynniki te są wspólne również dla chorób sercowo-naczyniowych, obserwuje się częstsze występowanie miażdżycy i chorób układu krążenia u tych chorych. U pacjentów z NAFLD potwierdzono częstsze występowanie zwapnień w obrębie naczyń wieńcowych, nadciśnienia tętniczego, stwardnienia płatków aortalnych, dysfunkcji rozkurczowej serca oraz zwiększoną grubość kompleksu *intima-media* tętnic szyjnych i blaszek miażdżycowych w ich obrębie w porównaniu z osobami bez NAFLD. W pracy przeanalizowano dostępne piśmiennictwo dotyczące związku między NAFLD a występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych.

SŁOWA KLUCZOWE: niealkoholowa choroba tłuszczeniowa wątroby, choroba niedokrwienna serca, miażdżycy.

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is second the most common cause of chronic liver disease. Obesity, dyslipidemia, diabetes and metabolic syndrome are factors associated with the incidence of NAFLD. Because of shared risk factors, atherosclerosis and cardiovascular diseases are highly prevalent in this group of patients. The more frequent incidence of coronary artery calcification, hypertension, aortic valvae sclerosis, diastolic dysfunction, increase in carotid intima-media thickness values and atherosclerotic plaques were found in patients with NAFLD in compare to patients without NAFLD. In this paper, we reviewed medical literature concerning the association between NAFLD and cardiovascular events.

KEY WORDS: non-alcoholic fatty liver disease, ischaemic heart disease, atherosclerosis.

WSTĘP

Niealkoholowa choroba tłuszczeniowa wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) jest najczęstszym przewlekłym schorzeniem wątroby. Szacuje się, że NAFLD dotyczy 20–30% populacji w Europie, a nawet 25–90% pacjentów z otyłością i 70% pacjentów z cukrzycą [1, 2]. Obejmuje następujące zmiany anatomopatologiczne w wątrobie: proste stłuszczenie, stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH), stłuszczeniowe zapalenie wątroby z włóknieniem. Proste stłuszczenie wątroby jest stanem stabilnym, natomiast stłuszczeniowe zapalenie wątroby może ulec progresji do marskości wątroby [3].

Niewydolność wątroby w przebiegu NASH jest drugim wskazaniem do transplantacji wątroby w Stanach Zjednoczonych [4, 5]. Rozpoznanie NAFLD dotyczy najczęściej osób w wieku 40–60 lat. Wykazano, że NAFLD występuje nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet, lecz u kobiet ma cięższy przebieg, związany z szybszą progresją do marskości wątroby [6]. Może przebiegać jako izolowana jednostka chorobowa, choć często jest elementem zespołu metabolicznego, dlatego występuje u pacjentów z cukrzycą, otyłością, dyslipidemią i pierwotnym nadciśnieniem tętniczym [7].

Niealkoholowa choroba tłuszczeniowa wątroby występuje 6-krotnie częściej u ludzi otyłych niż w populacji ogólnej [8]. Pojawia się u 30–75% pacjentów

z cukrzycą w zależności od wieku i grup etnicznych [9]. Wyniki badań przeprowadzonych przez Angulo wskazują, że pacjenci z cukrzycą mają 2,6 razy wyższe ryzyko rozwoju NASH niż populacja ogólna, natomiast pacjenci z NAFLD – 2-krotnie wyższe ryzyko rozwoju cukrzycy i zespołu metabolicznego [10–12]. Typ zaburzeń lipidowych wpływa na częstość występowania NAFLD. Wśród pacjentów z NAFLD mieszana hiperlipidemia występuje u 50% chorych. Częstość występowania izolowanej hipertriglicerydemii u pacjentów z NAFLD szacuje się na 27%. Izolowana hipercholesterolemia jest najrzadszym rodzajem dyslipidemii w tej grupie pacjentów i dotyczy 17% pacjentów ze stłuszczeniem wątroby [13].

Analizując frakcje lipidowe, można stwierdzić, że u pacjentów z NAFLD przeważa aterogenny profil lipidowy: zwiększone stężenie triglicerydów i zmniejszone stężenie lipoprotein o dużej gęstości (*high density lipoproteins* – HDL) [14].

Wyniki wielu badań wskazują na choroby układu krążenia jako istotny problem pacjentów z NAFLD [14, 15].

PATOMECHANIZM CHOROBY SERCOWO-NACZYNIOWYCH W NIEALKOHOLOWEJ CHOROBY STŁUSZCZENIOWEJ WĄTROBY

U podłoża rozwoju stłuszczenia wątroby leży insulinooporność. W patomechanizmie NAFLD istotne znaczenie mają również inne czynniki: stres oksydacyjny, przewlekły stan zapalny związany z produkcją cytokin prozapalnych, tj. interleukiny 6, a także obecność czynników prozakrzepowych [16]. Odgrywają one również ważną rolę w patogenezie miażdżycy, a jednocześnie wpływają na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe w tej grupie chorych. Ponadto u pacjentów z NAFLD stwierdzono dysfunkcję śródbłonna ocenioną przez pomiar rozszerzalności tętnicy promieniowej (*flow-mediated dilation* – FMD) [17, 18]. Upośledzenie FMD wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego i udaru niedokrwienego mózgu [19].

W rozwoju NAFLD oraz choroby wieńcowej podkreśla się znaczenie czynników genetycznych, takich jak polimorfizm genu dla receptora leptyny (LEPR), apolipoproteiny C3 (APOC3), adiponektyny (ADIPOQ), receptora aktywowanego przez proliferatory peroksisomów (PPAR), białka SREBP (*sterol regulatory element binding proteins*), białka MTTP (*microsomal triglyceride transfer protein*), białka TM6SF2 (*transmembrane 6 superfamily member 2*), czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α), dysmutazy ponadtlenkowej (MnSOD) i adiponutryny [20].

Wykazano wyższe 10-letnie ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych ocenione w skali Fra-

mingham zarówno u mężczyzn (16,0% vs 12,7%), jak i u kobiet (6,7% vs 4,6%) z NAFLD w porównaniu z osobami bez NAFLD [21]. W metaanalizie obejmującej 34 badania opublikowane w latach 1965–2015 z udziałem 164 494 pacjentów z NAFLD potwierdzono częstsze występowanie chorób sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych, choć nie stwierdzono statystycznego związku między występowaniem NAFLD a ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [22].

Wyniki pojedynczych obserwacji epidemiologicznych wskazują natomiast, że ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia koreluje z nasileniem NAFLD [23]. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że rozdzielenie poszczególnych elementów składających się na NAFLD w przebiegu zespołu metabolicznego w analizie statystycznej jest niezwykle trudne. Dlatego też Hamaguchi i wsp. sugerują, że wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z NAFLD jest skutkiem zespołu metabolicznego, a niekoniecznie choroby wątroby [24].

NIEALKOHOLOWA CHOROBA STŁUSZCZENIOWA WĄTROBY A CHOROBA WIEŃCOWA

W piśmiennictwie dostępne są coraz liczniejsze doniesienia dotyczące związku między występowaniem NAFLD i chorobą niedokrwinną serca. Badania epidemiologiczne wskazują, że choroby sercowo-naczyniowe i nowotwory są główną przyczyną zgonu u pacjentów z NAFLD, co oczywiście przypomina profil zgonów w populacji ogólnej [25]. Szacuje się, że NAFLD dotyka 51% pacjentów z nieistotnym hemodynamicznie zwężeniem pojedynczej tętnicy wieńcowej w koronarografii i 100% pacjentów z chorobą wieńcową trójnaczyniową [26].

Zwapnienia w obrębie naczyń wieńcowych obecne w badaniu tomografii komputerowej stwierdzono częściej u pacjentów z NAFLD w porównaniu z osobami bez tej choroby, niezależnie od występowania zespołu metabolicznego [27–29]. U pacjentów z NAFLD obserwuje się również częściej dysfunkcję naczyń mikrokrążenia wieńcowego związaną ze zmniejszeniem rezerwy wieńcowej, czyli maksymalnego możliwego wzrostu przepływu krwi przez naczynia wieńcowe [30].

NIEALKOHOLOWA CHOROBA STŁUSZCZENIOWA WĄTROBY A ZABURZENIA RYTMU SERCA

Wyniki wielu badań wskazują na częstsze występowanie zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza migotania przedsionków u pacjentów z NAFLD, będącego skutkiem zaburzeń funkcji rozkurczowej serca [31–33].

NIEALKOHOLOWA CHOROBA STŁUSZCZENIOWA WĄTROBY A NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Stwierdzono częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z NAFLD. W badaniach Tsang i wp. oraz Malik i wsp. nadciśnienie tętnicze dotyczyło odpowiednio 50% i 41,9% pacjentów z NAFLD [34, 35]. Nadciśnienie tętnicze predysponuje do przerostu lewej komory serca, a także do tworzenia blaszki miażdżycowej, co zwiększa prawdopodobieństwo jej mechanicznego pęknięcia.

NIEALKOHOLOWA CHOROBA STŁUSZCZENIOWA WĄTROBY A MIAŻDŻYCA

U pacjentów z NAFLD wykazano istotnie zwiększoną grubość kompleksu *intima-media* tętnic szyjnych (IMT) świadcząca o zaburzeniu funkcjonowania śródbłonna naczyniowego oraz 3,73 razy częstsze występowanie uwapnionych i niewapnionych blaszek miażdżycowych w obrębie tętnic szyjnych, niezależnie od obecności innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [36].

Wzrost grubości kompleksu *intima-media* u pacjentów z NAFLD obserwowano niezależnie od insulinooporności, zespołu metabolicznego i innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [37]. Stwierdzono związek między grubością błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej a występowaniem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [38].

Ponadto u pacjentów z NAFLD odnotowano częstsze występowanie stwardnienia płatków aortalnych (*aortic valve sclerosis* – AVSc), którego obecność wiąże się z zaawansowaną miażdżycą naczyń obwodowych, w tym ze zmianami miażdżycowymi w tętnicach szyjnych [39].

U pacjentów z NAFLD stwierdzono nadmierną sztywność tętnic będącą markerem przerostu lewej komory – uznanego czynnika ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowych [40]. Złotym standardem pomiaru sztywności naczyń tętniczych jest ocena szyjno-udowej prędkości fali tętna (*pulse wave velocity* – PWV), będąca wyznacznikiem sztywności aorty [41]. Lee i wsp. opisali zwiększenie prędkości fali tętna u pacjentów z NAFLD [42].

Nadmierna sztywność tętnic jest wynikiem zmian degeneracyjnych elementów sprężystych i mięśni gładkich naczyń, apoptozy komórek śródbłonna, a także dyfuzji makrocząstek w obrębie ściany tętnic [43]. Zmniejszenie podatności naczyń przekłada się na wzrost obciążenia następczego serca, co powoduje przerost mięśnia sercowego i pogłębiającą się niewydolność przepływu wieńcowego [44].

NIEALKOHOLOWA CHOROBA STŁUSZCZENIOWA WĄTROBY A UDAR MÓZGU

W badaniu przeprowadzonym w Iranie wśród 110 pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu NAFLD stwierdzono u 42,7% z nich. Szacuje się, że ryzyko udaru mózgu jest 1,68-krotnie wyższe u pacjentów z NAFLD i wiąże się z współwystępowaniem innych czynników wpływających na ryzyko sercowo-naczyniowe [45].

NIEALKOHOLOWA CHOROBA STŁUSZCZENIOWA WĄTROBY A ZABURZENIA FUNKCJI SKURCZOWEJ I ROZKURCZOWEJ MIĘŚNIA SERCOWEGO

W przebiegu NAFLD zaobserwowano zmiany parametrów morfologicznych mięśnia sercowego. U podłoża zmian morfologicznych w mięśniu sercowym leży jego stłuszczenie, zaburzenia metabolizmu wolnych kwasów tłuszczowych, wzrost produkcji niektórych cytokin oraz neurohormonów, np. angiotensyny 2 [46]. Stwierdzono, że stłuszczenie mięśnia sercowego jest silnym predyktorem dysfunkcji rozkurczowej lewej komory [47]. U pacjentów z NAFLD opisano przede wszystkim zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory, które występują 3 razy częściej niż w populacji ogólnej. Obejmują one zaburzenia relaksacji izowolumetrycznej, a ich stopień korelował z zaawansowaniem choroby wątroby (ocenionej w skali NAFLD Activity Score NAS) [48, 49].

Trovato i wsp. wykazali wyższy indeks masy lewej komory u pacjentów z NAFLD niż u osób zdrowych, a Mantovani i wsp. opisali ponadto wzrost objętości lewego przedsionka indeksowanej do powierzchni ciała (*left atrial volume index* – LAVI) oraz stosunku prędkości maksymalnej wczesnorozkurczowej (E) i czasu deceleracji (E') [48, 50].

Zaburzenia funkcji skurczowej lewej komory obserwuje się również u pacjentów z NAFLD. Dotyczą one chorych obciążonych dodatkowo nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i zespołem metabolicznym [51].

Stwierdzono również wzrost masy tkanki tłuszczowej nasierdziowej u pacjentów z NAFLD w badaniu echokardiograficznym [52]. Tkanka tłuszczowa nasierdziowa jest ważnym źródłem cytokin prozapalnych [51]. Iacobellis i wsp. sugerują, że obecność mediatorów zapalenia w tkankach otaczających naczynia wieńcowe nasierdziowe może prowadzić do nasilenia stanu zapalnego naczyń oraz niestabilności blaszek miażdżycowych [52]. Wykazano zależność między grubością tłuszczu nasierdziowego a zaawansowaniem NAFLD i ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych [53].

Ponadto w badaniu echokardiograficznym u pacjentów z NAFLD obserwowano częstsze występowanie degeneracyjno-zwapnieniowej stenozы aortalnej niezależnie od obecności innych chorób sercowo-naczyniowych [54]. Jest ona najczęstszą nabytą wadą zastawkową serca u dorosłych i towarzyszy jej wysokie ryzyko nagłego zgonu [55].

ZAAWANSOWANIE NIEALKOHOLOWEJ CHOROBY STŁUSZCZENIOWEJ WĄTROBY A WYSTĘPOWANIE CHORÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH

W wielu badaniach wykazano związek między nasileniem włóknienia i stłuszczenia w wątrobie a występowaniem chorób układu krążenia [56]. W badaniu przeprowadzonym przez Targher i wsp. stwierdzono korelację między nasileniem zmian histopatologicznych w przebiegu NAFLD a zwiększoną grubością IMT tętnicy szyjnej, niezależnie od obecności innych czynników ryzyka [57]. Wykazano również zredukowaną rozszerzalność tętnicy promieniowej, będącą wczesnym markerem dysfunkcji śródbłonna u pacjentów z NAFLD, której stopień korelował z nasileniem włóknienia w wątrobie [58]. U pacjentów ze stłuszczeniowym zapaleniem wątroby opisano również zwiększony poziom markerów uszkodzenia śródbłonna, tj. symetrycznej dimetyloargininy (ADMA) i inhibitorów syntazy tlenu azotu, zwiększoną ekspresję cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 6 i TNF- α , niż u pacjentów z prostym stłuszczeniem [52].

Nadmierna sztywność tętnic i zwiększony indeks zwapnień tętnic wieńcowych stwierdzono częściej u pacjentów z NAFLD z zaawansowanym włóknieniem w wątrobie [36, 59].

Zwiększona objętość tkanki tłuszczowej nasierdziejowej oceniona metodą echokardiografii u pacjentów z NAFLD wiązała się z zaawansowanym stłuszczeniem i włóknieniem w wątrobie [60].

Podsumowując, należy stwierdzić, że pacjenci z cechami stłuszczeniowej choroby wątroby są grupą zwiększonego ryzyka wystąpienia zarówno ostrych, jak i przewlekłych chorób układu sercowo-naczyniowego. Prawdopodobnie większość opisanych powyżej zjawisk nie jest bezpośrednim wynikiem choroby wątroby, lecz patologia obu narządów ma takie same uwarunkowania, opisane we wstępie. Dlatego też ważne jest oszacowanie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z NAFLD i wczesna interwencja związana z modyfikacją czynników wpływających na wystąpienie obu chorób.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, et al. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010; 28: 155-61.
- Scorletti E, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: metabolic aspects and novel treatments. *Endocrine* 2011; 40: 332-43.
- Hyogo H, Chayama K, Yamagishi S. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 2403-11.
- Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 686-90.
- Yang L, Colditz GA. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 2007-2012. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1412-3.
- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-9.
- Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence and risk factors for hepatitis steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 112-7.
- Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohol like liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 1988; 95: 1056-62.
- Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 181-90.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-31.
- Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 936-44.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011; 43: 617-49.
- Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-10.
- DeFilippis AP, Blaha MJ, Martin SS, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and serum lipoproteins: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013; 227: 429-36.
- Sert A, Pirgon O, Aypar E, et al. Relationship between aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index and carotid intima-media thickness in obese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5: 182-8.
- Assy N, Bekirov I, Mejritsky Y, et al. Association between thrombotic risk factors and extent of fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver diseases. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5834-9.
- Catena C, Bernardi S, Sabato N, et al. Ambulatory arterial stiffness indices and non-alcoholic fatty liver disease in essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: 389-93.
- Mohammadi A, Sedani HH, Ghasemi-Rad M. Evaluation of carotid intima-media thickness and flow-mediated dilatation in middle-aged patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 661-5.
- Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilatation to ankle-brachial pressure index. *Circulation* 2003; 108: 2093-8.
- Li XL, Sui JQ, Lu LL, et al. Gene polymorphisms associated with non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease: a concise review. *Lipids Health Dis* 2016; 15: 53.

21. Motamed N, Rabiee B, Poustchi H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 10-year risk of cardiovascular diseases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017; 41: 31-8.
22. Bang KB, Cho YK. Comorbidities and metabolic derangement of NAFLD. *J Lifestyle Med* 2015; 5: 7-13.
23. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62: 47-64.
24. Hamaguchi M, Takeda N, Kojima T, et al. Identification of individuals with non-alcoholic fatty liver disease by the diagnostic criteria for the metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1508-16.
25. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, et al. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 59: 1174-97.
26. Choi DH, Lee SJ, Kang CD, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery disease in Koreans. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6453-7.
27. Topuz M, Dogan A, Celik A, et al. Investigation of the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease. *Clin Ter* 2014; 165: 46-5.
28. Assy N, Djibre A, Farah R, et al. Presence of coronary plaques in patients with nonalcoholic liver disease. *Radiology* 2010; 254: 393-400.
29. Chen CH, Nien CK, Yang CC, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery calcification. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1752-60.
30. Wu S, Wu F, Ding Y, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 33386.
31. Targher G, Mantovani A, Pichiri I, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2013; 125: 301-9.
32. Käräjämäki AJ, Pääsi OP, Savolainen M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a predictor of atrial fibrillation in middle-aged population (OPERA Study). *PLoS One* 2015; 10: e0142937.
33. Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1724-45.
34. Tsang SW, Ng WF, Wu BP, et al. Predictors of fibrosis in Asian patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 116-21.
35. Malik A, Cheah PL, Hilmi IN, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in Malaysia: a demographic, anthropometric, metabolic and histological study. *J Dig Dis* 2007; 8: 58-64.
36. Jaruvongvanich V, Wirunsawanya K, Sanguankeo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 1410-7.
37. Fargion S, Porzio M, Fracanzani AL. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: state-of-the-art. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13306-24.
38. Engström G, Melander O, Hedblad B. Carotid intima-media thickness, systemic inflammation, and incidence of heart failure hospitalizations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 1691-5.
39. Di Minno MN, Di Minno A, Ambrosino P, et al. Aortic valve sclerosis as a marker of atherosclerosis: novel insights from hepatic steatosis. *Int J Cardiol* 2016; 217: 1-6.
40. Shiotani A, Motoyama M, Matsuda T, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity in Japanese university students. *Intern Med* 2005; 44: 696-701.
41. Salvi P, Ruffini R, Agnoletti D, et al. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: the Cardio-GOOSE study. *J Hypertens* 2010; 28: 1699-707.
42. Lee YJ, Shim JY, Moon BS, et al. The relationship between arterial stiffness and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 196-203.
43. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005; 45: 1050-5.
44. Quinn U, Tomlinson LA, Cockcroft JR. Arterial stiffness. *JRSM Cardiovasc Dis* 2012; 1(6). pii: cvd.2012.012024.
45. Moshayedi H, Ahrabi R, Mardani A, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and ischemic stroke. *Iran J Neurol* 2014; 13: 144-8.
46. Iacobellis G, Barbarini G, Letizia C, et al. Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22: 332-6.
47. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, et al. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. *Circulation* 2004; 109: 2191-6.
48. Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with early left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2015; 10: e0135329.
49. Goland S, Shimoni S, Zornitzki T, et al. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 949-55.
50. Trovato FM, Martines GF, Catalano D, et al. Echocardiography and NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease). *Int J Cardiol* 2016; 221: 275-9.
51. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1793-9.
52. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005; 29: 251-5.
53. Pisto P, Santaniemi M, Bloigu R, et al. Fatty liver predicts the risk for cardiovascular events in middle-aged population: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2014; 4: e004973.
54. Bonapace S, Valbusa F, Bertolini L, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with aortic valve sclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2014; 9: e88371.
55. Górczyca-Michtha I, Pietrzyk E, Michtha K i wsp. Zwiększenie zastawki aortalnej o etiologii degeneracyjnej – choroba leczona operacyjnie niezależnie od wieku. Prezentacja dwóch przypadków. *Choroby Serca i Naczyń* 2013; 10: 224-8.
56. Domanski JP, Park SJ, Harrison SA. Cardiovascular disease and nonalcoholic fatty liver disease: does histologic severity matter? *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 427-30.
57. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006; 29: 1325-30.
58. Sesti G, Sciacqua A, Fiorentino TV, et al. Association between noninvasive fibrosis markers and cardiovascular organ damage among adults with hepatic steatosis. *PLoS One* 2014; 9: e104941.
59. Sunbul M, Agirbasli M, Durmus E, et al. Arterial stiffness in patients with non-alcoholic fatty liver disease is related to fibrosis stage and epicardial adipose tissue thickness. *Atherosclerosis* 2014; 237: 490-3.
60. Fargion S, Porzio M, Fracanzani AL. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: state-of-the-art. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13306-24.

PRACA POGLĄDOWA

Wpływ niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby na rozwój i przebieg cukrzycy

The impact of non-alcoholic fatty liver disease on the development and course of diabetes

Elektra Szymańska-Garbacz¹, Leszek Czupryniak²,
Jolanta Białkowska-Warzecha¹,
Maciej Jabłkowski¹

¹Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr. Wł. Biegańskiego,
Oddział Chorób Zakaźnych i Przewodu Pokarmowego,
Klinika Chorób Zakaźnych i Chorób Wątroby, Uniwersytet
Medyczny w Łodzi

²Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski
Uniwersytet Medyczny

ADRES DO KORESPONDENCJI: Elektra Szymańska-Garbacz, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr. Wł. Biegańskiego, Oddział Chorób Zakaźnych i Przewodu Pokarmowego, Klinika Chorób Zakaźnych i Chorób Wątroby, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź, e-mail: etkag@op.pl

STRESZCZENIE

Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby (NAFLD) jest stosunkowo niedawno zdefiniowaną jednostką kliniczną, coraz częściej rozpoznawaną w populacji krajów rozwiniętych. U jej podłoża, podobnie jak cukrzyca typu 2, zwykle leży nadwaga lub otyłość prowadzące do insulinooporności. W związku z tym należy aktywnie poszukiwać zaburzeń gospodarki węglowodanowej u osób z rozpoznaniem NAFLD, tym bardziej że współistnienie cukrzycy typu 2 wiąże się z większym ryzykiem progresji prostego stłuszczenia wątroby do jego zaawansowanych postaci (niealkoholowe zapalenie wątroby, NASH). Zarówno cukrzyca typu 2, jak i NASH związane są z uszkodzeniem śródbłonna i podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Dotychczas nie ma, poza służącym poprawie insulino-wrażliwości zaleceniem modyfikacji stylu życia, rekomendacji towarzystw naukowych dotyczących farmakoterapii NAFLD.

SŁOWA KLUCZOWE: niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby, cukrzyca typu 2, insulinooporność, uszkodzenie śródbłonna.

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has been recently defined as separate clinical entity and is increasingly more frequent diagnosed, especially in the populations of developed countries. Pathophysiologically NAFLD is usually associated with excessive body weight and enhanced insulin resistance, as is type 2 diabetes. Therefore patients with NAFLD should be actively screened towards glucose intolerance, particularly type 2 diabetes, which in turn exacerbates the clinical course of NAFLD leading to increased incidence of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). The NASH as well as type 2 diabetes increases cardiovascular risk, mostly due to endothelial dysfunction. The NAFLD treatment is largely based on lifestyle modification, as no strong recommendations for any particular drug therapy has been established.

KEY WORDS: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes, insulin resistance, endothelial dysfunction.

WSTĘP

Wątroba jest narządem odgrywającym ważną rolę w metabolizmie węglowodanów. Wchłonięte z przewodu pokarmowego składniki odżywcze, w tym glukoza, trafiają poprzez żyłne naczynia wrotne do wątroby i stamtąd uwalniane są do krwioobiegu zgodnie z potrzebami organizmu, w postaci niezmienionej

(np. glukoza) albo też zmodyfikowanej (np. triglicerydy w postaci lipoprotein o bardzo małej gęstości). W praktyce oznacza to, że glukoza, której stężenie jest oznaczane w badaniach laboratoryjnych, pochodzi niemal w całości z wątroby – niemal, bo w niewielkim stopniu także z nerek. Metabolizm glukozy w wątrobie jest precyzyjnie regulowany przez działanie licznych hormonów, przy czym charakterystyczna jest

pewna asymetria w liczbie hormonów zwiększających i zmniejszających uwalnianie glukozy z wątroby (*hepatic glucose production* – HGP). Insulina jest jedynym hormonem hamującym wątrobową produkcję glukozy, podczas gdy wiele innych hormonów ją nasila. Do tych ostatnich zalicza się glukagon – klasycznego antagonistę insuliny, adrenalinę i noradrenalinę, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy oraz hormon wzrostu. Przyczyna takiej struktury regulacji gospodarki węglowodanowej jest nieznana. Można jedynie podejrzewać, że w toku ewolucji dużo ważniejszym problemem było utrzymanie właściwego stężenia glukozy we krwi w sytuacji niedoborów pożywienia niż konieczność jego obniżania, bo był za wysoki. Insulina uwalniana z komórek β wysp Langerhansa trzustki, trafiając poprzez naczynia wrotne do wątroby, działa bezpośrednio na hepatocyty, stymulując wchłanianie przez nie glukozy i jej spalanie, czyli glikolizę oraz produkcję glikogenu – wielocukru będącego magazynem glukozy. W wyniku wzmożonej glikolizy i glikogenogenezy zmniejsza się stężenie glukozy we krwi. W rzeczywistości mechanizm regulacji glikemii przede wszystkim dzięki działaniu insuliny na wątrobę jest bardzo dokładny, norma glikemii w warunkach na czczo wynosi 60–99 mg/dl. W patologii człowieka zdarza się wystąpienie zarówno wysokich glikemii (1800 mg/dl), jak i niskich (9 mg/dl). U zdrowych ludzi stężenie glukozy we krwi jest zasadniczo stałe i zmienia się w bardzo niewielkim zakresie, właśnie dzięki stabilnej czynności wątroby.

DEFINICJA NIEALKOHOLOWEJ CHOROBY STŁUSZCZENIOWEJ WĄTROBY

Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) jest kliniczno-patologicznym stanem, który obejmuje szeroki zakres uszkodzenia wątroby – proste stłuszczenie, stłuszczenie z towarzyszącym zapaleniem (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH), marskość wątroby. Uszkodzenie to dotyczy osób nienadużywających alkoholu (spożycie dobowe do 20 g czystego etanolu u kobiet i do 30 g czystego etanolu u mężczyzn) [1]. Termin NASH został po raz pierwszy użyty w 1980 r. przez Ludwiga i wsp. dla określenia stłuszczenia wątroby, które przebiega z zapaleniem mięsaszowym tego narządu lub bez, u chorych nienadużywających alkoholu. Pierwsze badania dotyczące NASH nie traktowały tego rozpoznania jako problem kliniczny, lecz jedynie jako przypadkowe rozpoznanie histopatologiczne. Stwierdzono jednak, że w blisko połowie przypadków stłuszczeniowego zapalenia wątroby dochodzi do włóknienia, w 15% do marskości wątroby, a w 3% do niewydolności wątroby [2]. McCullough wykrył przemianę marską u 21% chorych z histopatologicz-

nym typem 3 (stłuszczenie + zwyrodnienie balonowe) i u 28% chorych z typem 4 (stłuszczenie + włóknienie i/lub ciała Mallory'ego) NAFLD w ciągu 10 lat obserwacji [3].

PATOGENEZA NIEALKOHOLOWEJ CHOROBY STŁUSZCZENIOWEJ WĄTROBY

Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby jest wynikiem zaburzenia równowagi w procesie przemiany lipidowej w wątrobie. W wyniku spożycia pokarmu lub lipolizy znajdujących się w adipocytach triglicerydów do krwi krążącej trafiają wolne kwasy tłuszczowe (*free fatty acids* – FFA), które następnie w warunkach fizjologicznych są wychwytywane przez hepatocyty. W toku dalszej przemiany ulegają one procesowi β -oksydacji lub są w procesie estryfikacji wbudowywane w strukturę triglicerydów (TG). Następnie TG po połączeniu z apolipoproteiną B100 opuszczają hepatocyt w postaci lipoprotein o bardzo małej gęstości (*very low-density lipoproteins* – VLDL). W przypadku insulinooporności (towarzyszącej m.in. otyłości) do hepatocytów trafia nadmierna ilość FFA, przekraczająca zdolności tych komórek do ich utylizacji w mitochondriach oraz do syntezy VLDL. Z tego też powodu w hepatocytach dochodzi do gromadzenia się TG. Obydwa te procesy (gromadzenie TG w hepatocycie oraz nasilenie oksydacji) odgrywają istotną rolę w rozwoju NAFLD i NASH. Nadmierna ilość TG w hepatocycie jest charakterystyczna dla prostego stłuszczenia, w którym jeszcze nie doszło do uruchomienia procesów destrukcyjnych w wątrobie.

Zwiększona obecność tłuszczu w komórce wątrobowej powoduje zmniejszenie odporności hepatocytów na toksyny i niedokrwienie, upośledza ich regenerację oraz powoduje insulinooporność. Gdy w przeładowanych TG hepatocytach dojdzie do gromadzenia toksycznych produktów β -oksydacji FFA, takich jak wolne rodniki tlenowe (*reactive oxygen species* – ROS), wówczas ulega zapoczątkowaniu skomplikowany z punktu widzenia mechanizmów molekularnych proces reakcji zapalnej, która stopniowo może doprowadzić do bardziej zaawansowanych zmian w narządzie. Wystąpienie i progresja zmian w NAFLD jest wynikiem współdziałania wielu czynników metabolicznych [4, 5].

Triglicerydy *per se* nie są hepatotoksyczne, można je natomiast traktować jako biomarker nadmiernej ekspozycji wątroby na potencjalnie szkodliwe FFA, które mają działanie hepatotoksyczne i stymulują progresję prostego stłuszczenia wątroby do NASH poprzez różne mechanizmy. Bezpośrednie cytotoksyczne działanie FFA wiąże się ze zwiększoną przepuszczalnością błon lizosomalnych oraz stymulacją wątrobowej pro-

dukcji czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α). Cytokina ta powoduje apoptozę hepatocytów, aktywację komórek gwiazdzistych wątroby (*hepatic stellate cells* – HSCs) i gromadzenie innych cytokin zapalnych w wątrobie oraz zaburza kaskadę sygnałów generowanych przez kompleks insulina–receptor o charakterze antyapoptotycznym [6, 7]. Wolne kwasy tłuszczowe poza nasilaniem produkcji cytokin prozapalnych i aktywacją czynnika jądrowego NF- κ B są również naturalnymi ligandami dla receptorów jądrowych, tj. receptorów aktywowanych przez czynniki proliferacji peroksysomów (*peroxisome proliferator-activated receptor* – PPAR) α i γ . Receptory PPAR- α są obecne w komórkach wątroby, mięśni, serca i nerek. Ich aktywacja stymuluje β -oksydację FFA w mitochondriach, mikrosomach i peroksysomach. Receptory PPAR- γ występują w tkance tłuszczowej, jelitach i HSCs. Ich pobudzenie hamuje aktywację NF- κ B i produkcję TNF- α , co prowadzi do zwiększenia stężenia adiponektyny i zmniejszenia odczynu zapalnego. Nagromadzenie FFA może zakłócić funkcję receptorów jądrowych modulujących metabolizm komórek oraz syntezę mediatorów zapalenia. Oksydacja FFA prowadzi do powstania ROS i zredukowanych form dwunukleotydu nikotynamidowego (wzrost stosunku NADH/NAD⁺). Podobną sytuację obserwuje się w przypadku niedotlenienia komórek („pseudohipoksja”). To nasila stres oksydacyjny i wpływa niekorzystnie na prawidłowe funkcjonowanie organelli komórkowych, m.in. siateczki wewnątrzplazmatycznej i mitochondriów [6, 8].

Nadprodukcja ROS w stosunku do niedoboru antyoksydantów prowadzi do wzmożonej peroksydacji lipidów i uwalniania toksycznych produktów tej reakcji, m.in. dialdehydu malonowego (MDA) i 4-hydroksynonenalu (HNE), co z kolei powoduje uszkodzenie błon, białek i DNA. Wolne rodniki tlenowe stymulują syntezę czynników prozapalnych, tj. TNF- α , transformującego czynnika wzrostu β (*transforming growth factor β* – TGF- β) oraz interleukiny (IL) 6 i IL-8. Ponadto aktywacji ulega synteza czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, który charakteryzuje się znaczną aktywnością proliferacyjną, co sprzyja rozwojowi włóknienia wewnątrzwątrobowego. Wolne rodniki tlenowe zwiększają również ekspresję Fas ligandu na hepatocytach, aktywują komórki gwiazdziste wątroby i stymulują chemotaksję neutrofilów [6, 9]. Powyższy proces patogenetyczny NASH został opisany przez Te Slight’a i wsp. jako *the two-hit model*. W pierwszym etapie bogatokaloryczna dieta, z dużą zawartością węglowodanów i nasyconych kwasów tłuszczowych zwiększa stężenie FFA i ilość tkanki tłuszczowej, co prowadzi do stłuszczenia wątroby. W drugim etapie zaburzone utlenianie FFA wywołuje progresję prostego

stłuszczenia do zapalenia i włóknienia, czyli rozwoju NASH [10].

Dodatkowym efektem opisanych powyżej reakcji jest powstanie mechanizmu błędnego koła. Skutkiem insulinooporności jest brak hamowania lipolizy i zwiększenie napływu FFA do wątroby, co wywołuje proces zapalny i stymulację syntezy cytokin, z których wiele w sposób niezależny nasila insulinooporność (np. TNF- α). Proces błędnego koła może dodatkowo wyjaśniać stałą progresję zmian w wątrobie u osób z rozpoznaniem początkowo łagodnym obrazem NAFLD. Pośrednim dowodem słuszności tej tezy jest fakt, że redukcja insulinooporności spowodowana zmniejszeniem masy ciała pozwala skutecznie zahamować proces destrukcji wątroby w przebiegu NASH [6, 8]. Z tego powodu zmniejszenie masy ciała jest podstawową metodą leczenia NAFLD [4].

NIEALKOHOLOWA CHOROBA STŁUSZCZENIOWA WĄTROBY A ZABURZENIA GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ

Zależność między chorobą wątroby a zaburzeniami gospodarki węglowodanowej jest przedmiotem badań naukowców już od dłuższego czasu. W 1988 r. Ohlson i wsp. wykazali, że zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) jest istotnym predyktorem wystąpienia cukrzycy [11]. Badania Hanleya i wsp. realizowane w ramach projektu IRAS (*The Insulin Resistance Atherosclerosis Study*) potwierdziły te obserwacje. W badaniu wzięło udział 906 osób, które obserwowano przez 5 lat. Ryzyko wystąpienia cukrzycy było dwukrotnie większe u osób z górnego kwartyla rozkładu wartości AlAT w populacji, a 2,5–4 razy większe u pacjentów z aktywnością AlAT powyżej górnej granicy normy [12].

W badaniu WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*) oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania prawastatyny stwierdzono u prawie 6 tysięcy chorych zależność pomiędzy podwyższoną aktywnością AlAT a wystąpieniem cukrzycy typu 2. Autorzy stwierdzili prawie 3,5-krotnie większe ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 u chorych z aktywnością AlAT > 29 IU/l niż u chorych z aktywnością AlAT < 17 IU/l, niezależnie od obecności innych czynników ryzyka. Jednocześnie zaobserwowano silną dodatnią korelację pomiędzy podwyższonymi wartościami AlAT a zwiększonymi wartościami wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI) i ciśnieniem rozkurczowym, hiperglikemią na czczo oraz hipertriglicerydemią jako składowymi zespołu metabolicznego [13].

Częstość występowania NAFLD w populacji ogólnej szacuje się na 17–33%, a zaawansowanej postaci

stłuszczenia, czyli NASH, na 5,7–17%. Wśród chorych na cukrzycę typu 2 stłuszczenie wątroby rozpoznano ultrasonograficznie u zdecydowanie większego odsetka pacjentów (np. 49% w badaniach indyjskich i 69,5% w badaniach włoskich) [14]. Istotnie częstsze było także rozpoznanie zaawansowanych histopatologicznie postaci choroby – NASH rozpoznano na podstawie biopsji u 65% osób z NAFLD stwierdzonym w USG wątroby [15].

Autorzy tureccy oceniali częstość występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej u 114 chorych z NAFLD bez wywiadu cukrzycy lub nietolerancji glukozy przy zastosowaniu testu doustnego obciążenia glukozą. U 44% pacjentów wynik był nieprawidłowy, z czego u 28% chorych rozpoznano nieprawidłową tolerancję glukozy, a u 72% cukrzycę [16]. W badaniach izraelskich spośród 48 osób z NAFLD stwierdzono prawidłową tolerancję glukozy jedynie u 27% badanych, nietolerancję glukozy u 29% i cukrzycę u 44%. Spośród osób z prawidłową tolerancją glukozy większość (17% wszystkich badanych) stanowiły osoby z hiperinsulinemią, określaną jako insulinemia na czczo powyżej 90 percentyla. Nie stwierdzono zaburzeń przemiany węglowodanów jedynie u 10% pacjentów z NAFLD [17].

W wielu badaniach wykazano, że NAFLD jest ściśle związana ze zjawiskiem insulinoooporności. W badaniach włoskich, u chorych z potwierdzoną histopatologicznie NAFLD, o prawidłowej masie ciała, bez zaburzeń tolerancji glukozy wykazano występowanie insulinoooporności dotyczącej zarówno wątroby, jak i adipocytów i mięśni szkieletowych. Pytanie, czy stłuszczenie wątroby jest konsekwencją obwodowej insulinoooporności czy jej przyczyną, pozostaje otwarte, choć Bugianesi i wsp. sugerują, że to wynikający z obwodowej insulinoooporności zwiększony napływ FFA do wątroby prowadzi do jej stłuszczenia [18]. Początkowo insulinoooporność związaną z dużymi stężeniami FFA tłumaczono hipotezą Randle'a. Zaspokojenie wymagań energetycznych komórek mięśni szkieletowych przez β -oksydację FFA pobieranych z osocza zmniejsza wychwyty glukozy z krwi; jednocześnie dochodzi do wzmożenia glukoneogenezy i wydzielania glukozy do krwi [19].

Opisany powyżej w części poświęconej patogenezie NAFLD proces gromadzenia się TG w komórkach wynikający ze zwiększonego napływu FFA dotyczy nie tylko hepatocytów, lecz także m.in. miocytów i adipocytów. Przeładowanie adipocytów i miocytów TG może upośledzać syntezę transporterów glukozy lub utrudniać przemieszczanie się tych transporterów do błony komórkowej. Postreceptorowa insulinoooporność w mięśniach szkieletowych i adipocytach może być spowodowana defektem transporterów glukozy (GLUT-4) [2, 9]. W tkance tłuszczowej chorych na cu-

krzycę stwierdzono zaburzenia translokacji i aktywacji glukotransporterów. Zmniejszenie liczby i upośledzenie funkcji transporterów glukozy wykazano u osób z otyłością [20].

Obecnie wiadomo również, że przewlekłe utrzymujące się podwyższone stężenie FFA powoduje zmniejszenie wydzielania insuliny, m.in. poprzez obniżenie zdolności transkrypcyjnej genu insuliny. W wyniku obu tych procesów zmniejsza się pobieranie glukozy przez tkanki obwodowe i hiperglikemia. Tym zaburzeniom towarzyszy wzrost stężenia insuliny, który może wywoływać zjawisko *down regulation* dla receptorów insulinowych. Oporność tkanki tłuszczowej na antylipolityczne działanie insuliny objawia się także zwiększonym uwalnianiem FFA we wczesnej fazie posiłkowej, przy dużych wartościach insulinemii i glikemii. Dotyczy to zwłaszcza tkanki tłuszczowej trzewnej, która jest mniej wrażliwa na insulinę niż tkanka tłuszczowa podskórna. Uwolnione w wyniku lipolizy FFA docierają wraz z krwią wrotną do wątroby, co hamuje wychwyty i utylizację glukozy. W przypadku otyłości brzusznej narasta hiperinsulinemia i insulinoooporność. Zwiększone stężenie FFA we krwi stymuluje zwiększony wychwyty tych związków przez hepatocyty, natomiast hiperglikemia i hiperinsulinemia nasilają wątrobową produkcję FFA *de novo* [21].

Nagromadzenie FFA i ich nasilona β -oksydacja prowadzi do narastania stresu oksydacyjnego, zwiększonej syntezy i uwalniania TNF- α , który ma działanie adipostatyczne i zwiększa odpowiedź zapalną. Głównymi cytokinami, „kandydatami” w teorii zapalnej otyłości i insulinoooporności są TNF- α i IL-6. Interleukina 6 hamuje stymulowaną przez insulinę fosforylację tyrozyny w substracie receptora insuliny 1 (*insulin receptor substrate* – IRS-1) i aktywność kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI-3K) związanej z IRS-1, co nasila insulinoooporność w mięśniach szkieletowych i wątrobie. W badaniach populacyjnych stężenie IL-6 wiązało się w sposób niezależny ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2. Aktywacja szlaków zapalnych, m.in. czynników transkrypcyjnych NF- κ B i białka aktywującego 1 (AP-1) oraz ich kluczowych enzymów kinazy I κ B (IKK) i c-Jun NH2-końcowej (JNK), promuje insulinoooporność. Jednocześnie wiadomo, że te same czynniki transkrypcyjne (NF- κ B i AP-1) odgrywają rolę w apoptozie komórek β . Indukcja przewlekłej reakcji zapalnej przez nagromadzenie tłuszczu w wątrobie przyczynia się zarówno do wystąpienia insulinoooporności, jak i do postępującego uszkodzenia komórek β , a oba te stany, jak wiadomo, są niezbędne do pojawienia się cukrzycy typu 2 [22, 23].

Wspólne zalecenia trzech towarzystw naukowych (EASL-EASD-EASO) [24] rekomendują aktywne poszukiwanie zaburzeń tolerancji węglowodanów u osób

TABELA 1. Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej [25]

Glikemia przygodna – oznaczona w próbce krwi pobranej o dowolnej porze dnia, niezależnie od pory ostatniego spożytego posiłku	Glikemia na czczo – oznaczona w próbce krwi pobranej 8–14 godzin od ostatniego posiłku	Glikemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT) wg WHO
≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) → cukrzyca* (gdy występują objawy hiperglikemii, takie jak wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie)	stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej:	
	– 70–99 mg/dl (3,9–5,5 mmol/l) → prawidłowa glikemia na czczo – 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol) → nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG) – ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) → cukrzyca*	– < 140 mg/dl (7,8 mmol/l) → prawidłowa tolerancja glukozy (NGT) – 140–199 mg/dl (7,8–11,1 mmol/l) → nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT) – ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) → cukrzyca*

IFG (impaired fasting glucose) – nieprawidłowa glikemia na czczo, NGT (normal glucose tolerance) – prawidłowa tolerancja glukozy, IGT (impaired glucose tolerance) – nieprawidłowa tolerancja glukozy; WHO (World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia. *Do rozpoznania cukrzycy konieczne jest stwierdzenie jednej z nieprawidłowości, z wyjątkiem glikemii na czczo, gdy wymagane jest dwukrotne potwierdzenie zaburzeń; przy oznaczeniu glikemii należy uwzględnić ewentualny wpływ czynników niezwiązanych z wykonywaniem badania (pora ostatniego spożytego posiłku, wysiłek fizyczny, pora dnia).

z NAFLD, jak również diagnostykę w kierunku tego schorzenia u chorych z cukrzycą typu 2. Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wg Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) przedstawiono w tabeli 1 [25].

WPŁYW NIEALKOHOLOWEJ CHOROBY STŁUSZCZENIOWEJ WĄTROBY NA PRZEBIEG CUKRZYCY

Wydaje się, że dla wystąpienia niekorzystnego przebiegu NASH istotne znaczenie ma nasilenie subklinicznego zapalenia. Jest ono obecne u wszystkich osób z otyłością brzuszna, gdyż adipocyty, znajdując się w podobnej sytuacji do hepatocytów, czyli zmuszane przez działanie insuliny do wchłaniania coraz mniej potrzebnej tym komórkom glukozy, reagują zwiększoną syntezą i wydzielaniem cytokin prozapalnych (m.in. IL-6 i TNF- α). Subkliniczne zapalenie, oprócz uszkodzenia śródbłonna, a przez to przyspieszania miażdżycy, nasila insulinooporność, co dodatkowo utrudnia działanie insuliny i prowadzi do powolnego wzrostu glikemii, początkowo w warunkach na czczo. Zasadniczo nasilenie hiperglikemii może być traktowane jako funkcjonalny wykładnik upośledzenia czynności wątroby. Wykazano, że poprawa czynności wątroby, zwłaszcza w początkowym okresie NASH, wiąże się z poprawą wyrównania cukrzycy. Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby utrudnia skuteczne wyrównanie glikemii u osób z cukrzycą, a co za tym idzie – może być także związana z większą częstością występowania przewlekłych jej powikłań, zwłaszcza z kręgu makroangiopatii.

Targher i wsp. oszacowali częstość występowania chorób układu krążenia (cardiovascular disease – CVD) u ponad 3 tysięcy pacjentów leczonych z powodu cukrzycy. W grupie tej znalazło się prawie 2 tysiące (69,5%) osób z NAFLD. U 44% pacjentów rozpoznano choroby układu sercowo-naczyniowego, u 22% cho-

robę wieńcową, u 16,4% chorobę naczyniową mózgu, a u 12,7% chorobę naczyń obwodowych. W każdej z wymienionych lokalizacji powikłania makronaczyniowe cukrzycy występowały istotnie częściej u osób z towarzyszącą NAFLD ($p < 0,001$) [26]. Autorzy tajwańscy przebadali grupę ponad 2 tysięcy zdrowych mężczyzn i stwierdzili stłuszczenie wątroby na podstawie badania USG u 29,5% pacjentów, a elektrokardiograficzne cechy niedokrwienia mięśnia sercowego u 17,1% osób. Częstość występowania klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak nadciśnienie, dyslipidemia, hiperglikemia i nadwaga, zwiększała się u pacjentów z NAFLD wraz z nasileniem zmian histopatologicznych w wątrobie. U pacjentów z nadwagą ryzyko wystąpienia CVD było 1,32 razy większe, a u chorych z NAFLD 1,88–2,76 razy większe (w zależności od stopnia stłuszczenia) niż u osób bez schorzeń wątroby. Zmiany niedokrwienne w badaniu elektrokardiograficznym (EKG) występowały u 30,1% pacjentów z NAFLD i nadwagą, u 19,1% z NAFLD o prawidłowej masie ciała i u 14,4% chorych z nadwagą i prawidłowym obrazem wątroby w USG [27].

Badacze włoscy wysunęli hipotezę, że NAFLD wiąże się niezależnie ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. W badaniu wzięło udział 85 zdrowych mężczyzn, u 45 z nich rozpoznano ultrasonograficznie stłuszczenie wątroby. W celu rozpoznania wczesnej miażdżycy przeprowadzono za pomocą USG doppler tętnic szyjnych ocenę grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych (carotid intima-media thickness – CIMT). Największą grubość ściany tętnicy szyjnej zaobserwowano u chorych ze stłuszczeniem wątroby i otyłością brzuszna [28]. Ta sama grupa autorów stwierdziła wśród pacjentów z rozpoznaną histopatologicznie NAFLD istotnie większą CIMT niż w zdrowej grupie kontrolnej (1,14 mm vs 0,82 mm, $p < 0,001$). Otrzymano także istotnie większe wartości CIMT u chorych z NASH niż u pacjentów z prostym stłuszczeniem wątroby. Stopień

zaawansowania histopatologicznych zmian w wątrobie (stłuszczenie, stłuszczeniowe zapalenie, włóknienie) był wskaźnikiem wielkości CIMT, niezależnie od występowania składowych zespołu metabolicznego czy insulinooporności [29].

U pacjentów z NAFLD stwierdza się częściej niż u osób zdrowych zaburzenia rozszerzalności tętnicy ramiennej zależnej od śródbłonna – istotnego czynnika ryzyka CVD. Była ona istotnie mniejsza u pacjentów z NAFLD. Wykazano również znamienne statystycznie związki obniżenia rozszerzalności z zaawansowaniem zmian histopatologicznych w wątrobie, niezależnie od wieku pacjentów, płci, BMI i HOMA-IR (*homeostatic model assessment-insulin resistance*). Szacowane ryzyko wystąpienia incydentów naczyniowych (wg skali ryzyka Framingham) było większe u pacjentów z NAFLD, zwłaszcza u osób z NASH [30].

U pacjentów z NAFLD, niezależnie od współwystępowania otyłości, nadciśnienia i cukrzycy, stwierdzono zmiany w badaniu echokardiograficznym charakterystyczne dla wczesnej dysfunkcji mięśnia lewej komory serca [31].

W badaniach japońskich pięcioletnią obserwacją pod kątem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych objęto 1221 osób. W tej grupie znalazło się 231 osób, z czego 18,9% z rozpoznaną na początku badania NAFLD. Choroby układu krążenia stwierdzono u 5,2% pacjentów z NAFLD i u 1% osób bez NAFLD ($p < 0,001$). Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby była znamionym predyktorem incydentów sercowo-naczyniowych, niezależnie od klasycznych czynników ryzyka. Niezależnym czynnikiem ryzyka był również zespół metaboliczny. Autorzy badania wykazali, że to jednak NAFLD silniej koreluje z ryzykiem rozwoju CVD niż zespół metaboliczny i wg nich patologia wątroby odgrywa główną rolę w powiązaniu zespołu metabolicznego ze zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych [32].

Autorzy szwedzcy przeprowadzili prawie czterystoletnią obserwację 129 chorych z rozpoznaną histopatologicznie NAFLD. Śmiertelność i przyczyny zgonu chorych z prostym stłuszczeniem wątroby i osób z populacji ogólnej nie różniły się między sobą. Przeżywalność pacjentów z NASH była istotnie mniejsza. Chorzy ci częściej umierali z powodów sercowo-naczyniowych (15,5% vs 7,5%, $p = 0,04$) i hepatologicznych (2,8% vs 0,2%, $p = 0,04$). U pacjentów z zaawansowanymi postaciami NAFLD częściej występowały incydenty sercowo-naczyniowe (29% vs 9%, $p = 0,02$) [33].

Fakt, że incydenty sercowo-naczyniowe częściej towarzyszą NAFLD, zwłaszcza jej zaawansowanym postaciom, znajduje uzasadnienie w patogenezie tej choroby [34]. Stłuszczenie wątroby ściśle wiąże się ze zjawiskiem insulinooporności, która jest uznawana za

główną przyczynę aterogennej dyslipidemii. Zwiększony w wyniku insulinooporności napływ FFA do wątroby powoduje zwiększoną syntezę TG i produkcję VLDL, co prowadzi do zmniejszenia stężenia frakcji HDL cholesterolu i zwiększenia stężenia frakcji LDL cholesterolu. Nagromadzenie TG w hepatocytach wynikające ze zwiększonego napływu FFA jest przyczyną prostego stłuszczenia wątroby. Na tle gromadzenia się lipidów w wątrobie najpierw dochodzi do peroksydacji lipidów, a następnie do indukcji cytokin i narastania stresu oksydacyjnego z rozwojem NASH. W końcowym etapie wskutek nasilonego odczynu zapalnego pojawia się włóknienie wątroby przechodzące w marskość. Nagromadzenie się lipidów w tkance tłuszczowej trzewnej, w kardiomiocytach i innych miejscach ektopowych zwiększa ekspresję mediatorów zapalenia, takich jak białko chemotaktyczne dla monocytów 1 (*monocyte chemotactic protein-1* – MCP-1) i IL-6, co powoduje nacieczenie tkanek przez makrofagi i wywołuje ogólnoustrojową reakcję zapalną [35, 36].

Aktywacja szlaków zapalnych, m.in. czynników transkrypcyjnych NF- κ B i JNK, nasila insulinooporność poprzez fosforylację serynową i degradację IRS-1. Czynniki NF- κ B sprzyja poprzez nasiloną transkrypcję wielu prozapalnych genów nasileniu odczynu zapalnego [37]. W związku z ogólnoustrojową reakcją zapalną wątroba staje się zarówno celem, jak i przyczyną zmian zapalnych. Stłuszczenie wątroby wiąże się ze zwiększoną produkcją IL-6 i innych cytokin prozapalnych przez hepatocyty, komórki Kupffera czy HSCs. Zwiększona wewnątrzwątrobowa ekspresja cytokin jest efektem miejscowej aktywacji NF- κ B (w wyniku uszkodzenia komórki wątrobowej i działania adipokina) i wydaje się odgrywać główną rolę w progresji NAFLD oraz patogenezie CVD [38].

Kolejnym efektem zwiększenia objętości tkanki tłuszczowej i jej zapalenia jest nierównowaga pomiędzy różnymi adipokinami, które mogą prowadzić do progresji NAFLD i zwiększać ryzyko wystąpienia CVD. Zmniejszona produkcja adiponektyny, zwykle związana z otyłością, może powodować progresję NAFLD i CVD. Adipokina ta wywołuje silne działanie przeciwzapalne i hamujące włóknienie [38]. Wątroba jest ważnym narządem produkującym klasyczne markery zapalenia i dysfunkcji śródbłonna, których wydzielanie zależy m.in. od czynników, których aktywność jest zmieniona w stanach insulinooporności i zespołu metabolicznego. Interleukina 6 i TNF- α są głównymi bodźcami zwiększonej wątrobowej produkcji białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP), fibrynogenu i innych białek ostrej fazy [37].

Stwierdzono, że stężenia CRP i fibrynogenu, które należą do znanych czynników ryzyka wystąpienia CVD, są zwiększone u pacjentów z NAFLD, zwłaszcza cho-

rych z NASH. Stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (*plasminogen activator inhibitor-1* – PAI-1) okazało się istotnie większe u pacjentów z NAFLD i korelowało ze stopniem zaawansowania zmian histopatologicznych w wątrobie, niezależnie od klasycznych czynników ryzyka, HOMA-IR i składowych zespołu metabolicznego [39].

Skrajna niewydolność wątroby zwykle występująca w obrazie zaawansowanej marskości także wiąże się zaburzeniami tolerancji węglowodanów, ale jej kliniczny obraz ma bardziej złożony charakter. W marskości wątroby panują sprzyjające warunki nie tylko do rozwoju cukrzycy. Tu odgrywa rolę zarówno insulinooporność hepatocytów, jak i ubytek czynnego miąższu wątroby i jej niszczenie poprzez postępujące włóknienie. Ponadto uszkodzenie hepatocytów upośledza możliwości utrzymania pożądanej wartości glikemii przez organizm w czasie, gdy nie są przyjmowane posiłki. Malejąca pula działających fizjologicznie hepatocytów oznacza także gorszą reakcję wątroby na działanie glukagonu oraz malejącą pulę glikogenu, którym organizm dysponuje np. w czasie głodu. Z tego powodu u chorych na cukrzycę z towarzyszącą marskością wątroby często dochodzi do niedocukrzeń, z którymi organizm chorego nie może sobie poradzić i niezbędna jest szybka reakcja chorego lub nierzadko pomoc innych osób.

W związku z powyższym szczególnie istotne jest rozważne stosowanie leków przeciwcukrzycowych związanych z realnym zagrożeniem hipoglikemią u osób z zaawansowanymi postaciami NASH. Dotyczy to przede wszystkim zarówno różnych preparatów insulinowych, jak i pochodnych sulfonilomocznika. Wydaje się rozsądne także zastosowanie u chorych z niewydolnością wątroby łagodniejszych kryteriów wyrównania cukrzycy [np. $HbA_{1c} < 8\%$, co odpowiada średnim wartościom glikemii 183 mg/dl (10,2 mmol/l)] [25].

Standardem postępowania terapeutycznego u osób z NAFLD i cukrzycą typu 2 jest redukcja masy ciała i modyfikacja stylu życia (dieta, zwiększony wysiłek fizyczny i zmniejszone spożycie alkoholu). W leczeniu NAFLD wskazana jest redukcja masy ciała o 0,4–1 kg m.c./tydzień osiągnięta dzięki zastosowaniu diety zalecanej przez Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (*American Heart Association* – AHA) (dieta niskokaloryczna, zbilansowana) lub np. diety indeksów glikemicznych [4, 9, 40]. Już 5–10-procentowa redukcja masy ciała powoduje 30-procentowe zmniejszenie objętości tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej [41]. Zwiększenie aktywności fizycznej przynosi korzyści pacjentom z NAFLD, niezależnie od redukcji masy ciała, poprzez poprawę wrażliwości mięśni szkieletowych na insulinę [4]. Zaleca się wykonywanie ćwiczeń fizycznych przez 30 minut 3–5 razy w tygodniu.

Połączenie restrykcyjnej diety i ćwiczeń fizycznych powoduje zmniejszenie masy ciała, hamowanie uwalniania czynników prozapalnych (IL-6, IL-8, TNF- α), zwiększenie wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę oraz znormalizowanie podwyższonych wartości enzymów wątrobowych i profilu lipidowego, a także poprawę obrazu histopatologicznego wątroby [42–44]. U osób z otyłością olbrzymią stosuje się zabiegi chirurgii bariatrycznej [45, 46]. Należy jednak pamiętać, że szybka utrata masy ciała (powyżej 1,6 kg m.c./tydzień) sprzyja narastaniu stłuszczenia wątroby [4]. U chorych na cukrzycę typu 2 lekami z wyboru są metformina (lek pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2), glitazony (pioglitazon) i liraglutyd (analog GLP-1). Metformina zwiększa wrażliwość na insulinę zarówno hepatocytów, jak i tkanek obwodowych (głównie mięśni) poprzez zwiększenie aktywności kinazy tyrozynowej receptora insulinowego, zwiększenie liczby i aktywności transportera glukozy GLUT4 oraz zwiększoną syntezę glikogenu. Korzystnie wpływa na nieprawidłowości gospodarki lipidowej w NAFLD – zmniejsza stężenie TG i LDL w osoczu o 10–15%, stężenie FFA w osoczu oraz utlenianie FFA [47]. Nie potwierdzono skuteczności metforminy w terapii NAFLD *per se* i lek ten nie posiada odpowiednich rekomendacji [24]. Pioglitazon zwiększa wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę poprzez wpływ na ekspresję genów transportera glukozy GLUT-4 (wiąże się z jądrowym receptorem aktywowanym przez czynniki proliferacji peroksysomów PPAR- γ) oraz zmniejsza stężenie i utlenianie FFA [48]. W badaniach z pioglitazonem zaobserwowano zmniejszenie aktywności aminotransferaz i poprawę wskaźników insulinooporności (adiponektyna, FFA) oraz poprawę obrazu histopatologicznego wątroby. Przerwanie terapii tym lekiem spowodowało zwiększenie aktywności ALAT, zmniejszenie stężenia adiponektyny, pogorszenie insulino-wrażliwości oraz nasilenie stłuszczenia wątroby [24, 49, 50].

Witamina E, która jest zalecana w terapii stłuszczenia wątroby jako leczenie przyczynowe, gdyż stres oksydacyjny leży u podstaw powstania choroby u osób bez cukrzycy, w wyniku obserwacji przeprowadzonych u osób z NAFLD i cukrzycą traci silną rekomendację [24]. Pentoksifylina, inhibitor TNF- α szeroko stosowany w leczeniu powikłania cukrzycy, jakim jest choroba naczyń obwodowych, nie uzyskała silnych rekomendacji w terapii NAFLD [24], choć w badaniach uzyskano zmniejszenie aktywności aminotransferaz oraz remisję zmian histopatologicznych w wątrobie. Szerokie zastosowanie leku jest ograniczone z powodu jego efektów ubocznych (50% chorych wycofało się z badania ze względu na nudności towarzyszące terapii) [51]. Przy stwierdzeniu podwyższonego ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych (zawsze należy takiej ocenie poddawać pacjentów

z NAFLD [24]) można rozważyć zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny II (lub inhibitorów receptora angiotensyny II), statyn i kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach [52].

PODSUMOWANIE

Osoby z czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy – otyłe (zwłaszcza dotyczy to otyłości brzusznej), z zaburzeniami lipidowymi, nadciśnieniem tętniczym, spełniające kryteria zespołu metabolicznego, z insulinoopornością bądź już rozpoznaną cukrzycą typu 2, są bardziej narażone na wystąpienie zaawansowanych postaci NAFLD. Powinny być one poddane uważnej diagnostyce hepatologicznej. Z kolei u pacjentów z ustalonym rozpoznaniem NAFLD występuje podwyższone ryzyko wystąpienia zaburzeń tolerancji węglowodanów. Należy więc aktywnie ich poszukiwać, tak aby jak najwcześniej zapobiegać rozwojowi cukrzycy i jej powikłań sercowo-naczyniowych.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Tacikowski T, Dzieniszewski J, Ciok J i wsp. Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby. *Gastroenterol Pol* 2004; 11: 271-8.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Non alcoholic fatty liver disease – a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50: 1844-50.
- McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 34: 255-62.
- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-19.
- Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis. *Med Clin N Am* 1996; 80: 1147-66.
- Malhi H, Gores GJ. Molecular mechanism of lipotoxicity in non-alcoholic fatty disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 360-9.
- Strączkowski M. Rola czynnika martwicy guzów (TNF-alfa) w patogenezie zespołu polimetabolicznego. *Med Sci Rev Diabetol* 2002; 1: 67-72.
- Jou J, Choi SS, Diehl AM. Molecular mechanism of disease progression in nonalcoholic fatty disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 370-9.
- Boroń-Kaczmarek A. Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby (NAFLD). *Med Sci Rev Hepatol* 2003; 3: 96-98.
- Te Sligte K, Bourassa I, Sels JP, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: review of a growth medical problem. *Eur J Intern Med* 2004; 15: 10-21.
- Ohlson LO, Larsson B, Bjoerntorp P, et al. Risk factors for type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. Thirteen and one-half years of follow-up of the participants in a study of Swedish men born in 1913. *Diabetologia* 1988; 31: 798-805.
- Hanley AJ, Williams K, Festa A, et al. Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2004; 53: 2623-32.
- Sattar N, Scherbakova O, Ford I, et al. Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type-2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2004; 53: 2855-60.
- Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 339-50.
- Gupte P, Amarapurkar D, Agal S, et al. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 854-8.
- Sargin M, Uygur-Bayramicli O, Sargin H, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Is OGTT indicated in nonalcoholic fatty liver disease? *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 399-402.
- Knobler H, Schattner A, Zhornicki T, et al. Fatty liver – an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *Q J Med* 1999; 92: 73-9.
- Bugianesi E, Gastaldello A, Vanni E, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia* 2005; 48: 634-42.
- Randle PJ, Galand PB, Hales CN, et al. The glucose-fatty acids cycle: its role in insulin sensitivity and metabolic disturbances in diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 1: 785-9.
- Kuczerowski R. Insulinooporność – patogeneza, metody oznaczenia i znaczenie kliniczne. *Med Sci Rev Diabetol* 2002; 1: 73-81.
- Schreuder T, Verwer BJ, van Nieuwkerk C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2474-86.
- Tatarani PA, Ortega E. A burning question: does an adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of over-nutrition on type 2 diabetes? *Diabetes* 2005; 54: 917-27.
- Rabinovitch A. Immunoregulatory and cytokine: imbalances in the pathogenesis of IDDM. *Diabetes* 1994; 43: 611-21.
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-402.
- Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016. *Diabetologia Kliniczna* 2016; 5 (supl. A).
- Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 1212-8.
- Lin YC, Lo HM, Chen JD. Sonographic fatty liver, overweight and ischemic heart disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4838-42.
- Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men. Role of visceral fat accumulation. *Diabetes Care* 2004; 27: 2498-500.
- Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006; 29: 1325-30.
- Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 473-80.
- Goland S, Shimoni S, Zornitzki T, et al. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 949-55.
- Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1579-84.
- Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865-73.

34. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia* 2008; 51: 1947-53.
35. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, et al. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 2007; 56: 1010-3.
36. Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest* 2006; 116: 33-5.
37. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116: 1793-801.
38. Marra F, Gastaldelli A, Svegliati Baroni G, et al. Molecular basis and mechanisms of progression of nonalcoholic steatohepatitis. *Trends Mol Med* 2008; 14: 72-81.
39. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men. *Obesity* 2008; 16: 1394-9.
40. Gill HK, Wu GY. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: effects of weight loss and review of popular diets. Are low carbohydrate diets the answer? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 345-53.
41. Clouston AD, Powell EE. Nonalcoholic fatty liver disease: is all the fat bad? *Intern Med J* 2004; 34: 187-91.
42. Federico A, Trappoliere M, Loguercio C. Treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease: current views and perspectives. *Dig Liv Dis* 2006; 38: 789-801.
43. Huang MA, Greenson JK, Chao C, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1072-81.
44. Rafiq N, Younossi ZM. Effect of weight loss on nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 427-33.
45. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-31.
46. Verna EC, Berk PD. Role of fatty acids in the pathogenesis of obesity and fatty liver: impact of bariatric surgery. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 407-26.
47. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131: 281-303.
48. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 188-96.
49. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297-307.
50. Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007; 46: 424-9.
51. Satapathy SK, Sakhuja P, Malhotra V, et al. Beneficial effects of pentoxifylline on hepatic steatosis, fibrosis and necroinflammation in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 22: 634-8.
52. Ahmed MH, Byrne CD. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metabol* 2009; 11: 188-95.

PRACA POGLĄDOWA

Wspólne szlaki patofizjologiczne niealkoholowego stłuszczenia wątroby i przewlekłej choroby nerek

The common pathophysiological pathways of nonalcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease

Joanna Żywiec

Katedra Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii
w Zabrze, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym
w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med. Joanna Żywiec, Katedra Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. 3 Maja 13-15, 41-800 Zabrze, tel.: +48 32 37 04 488, faks: +48 32 3704 489, e-mail: jzywiec@sum.edu.pl

STRESZCZENIE

Zarówno niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD), jak i przewlekła choroba nerek (PChN) stanowią istotne problemy populacyjne. Wspólnymi ogniwami patofizjologicznymi łączącymi oba te schorzenia są niewątpliwie zespół metaboliczny oraz insulinooporność. Wyniki badań wykazują jednak wzajemną korelację pomiędzy NAFLD i PChN, niezależnie od powyższych czynników. Sugeruje się, że istnieje grupa swoistych wspólnych czynników patogenetycznych odpowiadających za rozwój NAFLD oraz PChN. Mogą być nimi m.in. pobudzenie lokalnego i ogólnoustrojowego układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), działanie produkowanych w wątrobie białek zwanych hepatokinami oraz endotoksemia wywołana zaburzeniami składu flory jelitowej. Wyniki obserwacji nie są jednoznaczne i wymagają dalszych badań. Ze względu jednak na ilościową skalę problemu obu schorzeń oraz niesione przez nie ryzyko zwiększonej chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych uzasadnione jest w praktyce klinicznej prowadzenie badań przesiewowych w kierunku NAFLD i PChN oraz okresowa kontrola funkcji obu potencjalnie zagrożonych narządów.

SŁOWA KLUCZOWE: niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, przewlekła choroba nerek.

ABSTRACT

Nowadays both nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and chronic kidney disease (CKD) are urgent population problems. Metabolic syndrome and insulin resistance are well-known common pathophysiological pathway for both these disorders. Some data show correlation between NAFLD and CKD that is independent to these considerations. The group of peculiar common risk factors for NAFLD and CKD is suggested to exist. It could be, among others, the activation of local and systemic renin-angiotensin system (RAS), the hepatokine action and endotoxemia caused by gut microbiota dysregulation. The study results are ambiguous so further researches are needed. With a view to epidemiology and high risk of morbidity and mortality from CVD, conducting the screening tests for renal dysfunction in NAFLD patients seems to be justified.

KEY WORDS: nonalcoholic fatty liver disease, chronic kidney disease.

WSTĘP

Ostatnie dekady XX wieku to lata istotnego rozwoju nefrologii. Zainteresowanie świata medycznego chorobami układu moczowego przyniosło znaczący postęp w rozwoju nowych metod rozpoznawania i leczenia, w tym głównie optymalizacji leczenia nerkozaścępczego. Ale co najważniejsze, zmieniło się wówczas

spojrzenie na choroby nerek – doceniono praktyczne znaczenie oceny filtracji kłębuszkowej, podkreślono skąpaną symptomatologię tych schorzeń i stwierdzono zaskakująco wysokie wskaźniki chorobowości. W badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych w populacji krajów rozwiniętych oceniono występowanie cech **uszkodzenia nerek** na ok. 11% [1, 2]. U ludzi starszych, w wieku ponad 65 lat, odsetek ten sięgał

nawet 25% [3]. Ta skala problemu utrzymuje się do czasów współczesnych. Zmienił się jednak profil przyczyn dysfunkcji nerek. Zamiast dominujących przed laty glomerulopatii pierwotnych aktualnie obserwuje się przewagę uszkodzenia nerek w przebiegu chorób cywilizacyjnych, takich jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze. Stanowią one dziś główną przyczynę krańcowej dysfunkcji nerek i konieczności wdrożenia terapii nerkozastępczej. Wyniki badań ostatnich lat potwierdzają pogorszenie funkcji nerek u ludzi otyłych, a także u tych, u których występują objawy uogólnionej miażdżycy. Sugeruje się, że w dobie zagrażającej krajom rozwiniętym epidemii otyłości i chorób metabolicznych te właśnie schorzenia znajdują się wkrótce w czołowie przyczyn rozwoju schyłkowej niewydolności nerek [2, 4]. Już dziś liczną grupę osób dializowanych stanowią ludzie obciążeni wieloma chorobami, u których kumulują się różne przyczyny uszkodzenia nerek, takie jak uogólniona miażdżycza, zaburzenia metaboliczne, nadciśnienie tętnicze, przewlekła dysfunkcja układu krążenia czy przewlekłe stany zapalne układu moczowego, a także nałożenie działań nefrotoksycznych stosowanych w przeszłości leków czy środków diagnostycznych. Jednocześnie znane są przypadki, w których ani wywiad, ani wyniki badań dodatkowych nie pozwalają na jednoznaczne ustalenie punktu wyjścia choroby. Na etapie zaawansowanego uszkodzenia nerek stwierdzenie pierwotnej przyczyny zmniejszenia filtracji kłębuszkowej jest właściwie niemożliwe, choć mogłoby to teoretycznie stanowić obiecujące podstawy rozwoju nowych, skutecznych metod profilaktyki i/lub leczenia progresji choroby. Cel ten jest ważny, zwłaszcza że przewlekła choroba nerek niesie zwiększone ryzyko występowania powikłań sercowo-naczyniowych i przedwczesnej śmiertelności.

Od wielu lat poszukuje się czynników ryzyka uszkodzenia nerek. Wyniki licznych badań wskazują na istnienie sieci powiązań patogenetycznych pomiędzy przewlekłą chorobą nerek a schorzeniami innych narządów, takimi jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroby sercowo-naczyniowe, otyłość, których wspólnym mianownikiem są m.in. insulinooporność, przewlekły subkliniczny proces zapalny oraz dyslipidemia [5]. Ciekawe badania ostatnich dekad wiążą występowanie przewlekłej choroby nerek z niealkoholową tłuszczeniową chorobą wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) [6–8].

Jak dowodzą obserwacje epidemiologiczne, NAFLD stanowi istotny problem populacji krajów rozwiniętych i dotyczy średnio 30% badanych (do 20% osób w wieku poniżej 20 lat, ponad 40% osób w wieku ponad 60 lat) [3, 9, 10]. Głównym, ale nie jedynym, czynnikiem predysponującym do rozwoju NAFLD jest otyłość i towarzyszący jej zespół metaboliczny

[11]. Wyniki badań ostatnich lat wskazują na patogenetyczne znaczenie predyspozycji genetycznej, małej masy urodzeniowej, diety bogatej w tłuszcze i fruktozę oraz profilu flory jelitowej, które warunkują rozwój choroby u osób nieotyłych [3, 10, 12–15]. U podstaw NAFLD leży spowodowane powyższymi czynnikami niefizjologiczne gromadzenie się lipidów (niezestryfikowane wolne kwasy tłuszczowe) w miększu wątroby. W efekcie zostaje uruchomiona kaskada reakcji molekularnych, w które włączone są m.in. hormony trzustki (insulina, glukagon), hormony przewodu pokarmowego [glukagonopodobny peptyd-1 (*glucagon-like peptide-1*), GLP-1 i grelina], adipokiny produkowane przez tkankę tłuszczową (adiponektyna, leptyna), miokiny produkowane w mięśniach (irisina) oraz hepatokiny syntetyzowane w wątrobie (selenoproteina 1, fetuina A) [8]. Zaburzenia metaboliczne destabilizują prawidłowe funkcje komórek (powodują uszkodzenie mitochondriów i dysfunkcję retikulum endoplazmatycznego), stymulują układ immunologiczny, a zaburzenie równowagi pomiędzy cytokinami prozapalnymi i przeciwzapalnymi pobudza szereg niekorzystnych procesów, takich jak dysfunkcja endotelium, stres oksydacyjny, stan zapalny, procesy fibrogenyzy, których zasięg wykracza poza wątrobę i staje się problemem ogólnoustrojowym [3, 7, 8, 10]. Wskutek toczących się reakcji dochodzi do różnych postaci uszkodzenia wątroby – niemeo klinicznie stłuszczenia, niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (*nonalcoholic steatohepatitis* – NASH), rozwoju marskości wątroby oraz pierwotnego raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) [3, 11]. Obserwacje łączą występowanie NAFLD z szerokim spektrum schorzeń w innych narządach, takich jak przewlekła choroba nerek (PChN), choroby sercowo-naczyniowe, łuszczyca, rak jelita grubego, zespół policystycznych jajników, zespół bezdechu sennego. U osób z NAFLD stwierdza się m.in. zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2, dyslipidemii, hiperurykემii oraz większą śmiertelność niż w populacji ogólnej [9, 11, 16–18]. Sugeruje to jednoznacznie, że istnieje sieć powiązań patofizjologicznych powyższych schorzeń, których ustalenie może w przyszłości stanowić cel rozwoju nowych schematów terapii [3, 19, 20].

Występowanie przewlekłej choroby nerek u pacjentów z NAFLD szacuje się na 4–40%, z zaznaczoną korelacją progresji uszkodzenia nerek ze stopniem ciężkości NAFLD. Nie stwierdzono związku tej obserwacji ze współwystępowaniem cukrzycy i nadciśnienia tętniczego. Pewne jest, że oba te stany pozostają we wzajemnej współzależności uwarunkowanej siecią powiązanych patofizjologicznie szlaków metabolicznych, w które włączone są m.in. otyłość i zespół metaboliczny [3, 11, 16].

WPŁYW OTYŁOŚCI I ZESPOŁU METABOLICZNEGO NA FUNKCJĘ NEREK

Otyłość *per se* wpływa negatywnie na funkcję nerek i jak wskazują metaanalizy opublikowane w latach 2007–2011, zwiększa o ok. 20% ryzyko wystąpienia przewlekłej choroby nerek i jej progresji do stadium schyłkowego [21, 22]. U osób otyłych tkanka tłuszczowa gromadzi się zarówno w torebce nerek, jak i wewnątrzkomórkowo, co promuje produkcję adipocytokin prozapalnych [m.in. leptyny, interleukiny 6, czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α)] indukujących procesy zapalne i prowłóknieniowe uszkadzające kłębuszki oraz śródmiąższ. Powoduje to wystąpienie albuminurii i hiperfiltracji kłębuszkowej, będących czynnikami progresji uszkodzenia nerek. U osób otyłych obserwuje się hipertrofię podocytów, zwiększenie objętości kłębuszków nerkowych oraz przerost macierzy mezangium [23]. Ponadto dochodzi do pobudzenia układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) [6]. Otyłość zaburza stan równowagi metabolicznej, co prowadzi do insulinooporności, ale może być jednocześnie jej skutkiem.

Otyłość jest, obok nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii i zaburzeń węglowodanowych, jedną z klasycznych składowych **zespołu metabolicznego**, który jak się szacuje, występuje u ok. 20–25% osób dorosłych (w niektórych krajach Europy nawet 50%) [5, 24]. Przeprowadzona w USA analiza wykazała, że chorzy z cechami zespołu metabolicznego mają ponad 5-krotnie częściej niż osoby bez zaburzeń metabolicznych zmniejszoną (< 60 ml/min/1,73 m²) filtrację kłębuszkową i prawie 3-krotnie częściej albuminurię, przekraczającą 30 mg/dobę [24]. U chorych z zespołem metabolicznym występuje o 55% większe ryzyko rozwoju PChN [25]. W tej grupie osób obserwuje się również szybszą progresję uszkodzenia nerek [23]. Potencjalnymi mechanizmami uszkodzenia nerek w zespole metabolicznym są m.in. dysregulacja układu RAA, indukowanie stresu oksydacyjnego, zaburzenia receptorowe PPAR- γ , pobudzenie procesu zapalnego i lokalnej aktywności sympatykomimetycznej, co skutkuje zaburzeniami hemodynamiki kłębuszka, uszkodzeniem endotelium, atrofią cewek nerkowych, nasileniem procesów włóknienia śródmiąższu i miażdżycy naczyń [5, 23].

Każda ze składowych zespołu metabolicznego wnosi indywidualny patofizjologiczny wkład w uszkodzenie nerek [25]. Nadciśnienie tętnicze zwiększa ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe. Otyłość poprzez nadprodukcję adipocytokin i czynników wzrostowych powoduje przerost oraz ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych. Aterogenna dyslipidemia prowokuje uszkodzenie endotelium. Specyficzne dla hiperglikemii pobudzenie szlaku polioloowego i tworzenie zaawanso-

wanych produktów końcowych glikacji prowokuje przewlekły proces zapalny, co poprzez pośrednictwo transformującego czynnika wzrostu β (*transforming growth factor β* – TGF- β) skutkuje nadprodukcją macierzy pozakomórkowej przez komórki mezangium i pobudzeniem szlaków profibrogennych. Hiperinsulinemia nasila albuminurię poprzez wpływ na hiperfiltrację kłębuszkową, zwiększenie przepuszczalności naczyń i rozwój dysfunkcji endotelium. Stan insulinooporności tkankowej prowadzi do pobudzenia procesów zapalnych i stresu oksydacyjnego, zaburza sodowrażliwość nefronów, powoduje przerost mezangium, proliferację komórek endotelium, odkładanie depozytów złożonych z lipidów i hialuronianu w miąższu nerek [25]. Wyniki badań dowodzą, że insulina jest ważnym regulatorem funkcji podocytów – istotnej składowej anatomicznej i czynnościowej bariery filtracyjnej kłębuszka nerkowego. Stan insulinooporności podocytów, być może prowokowany przez zaburzenia regulacji nefryny, wpływa negatywnie na ich strukturę, funkcję oraz przeżywalność, co stanowi kolejny potencjalny mechanizm uszkodzenia nerek. Przeprowadzone na modelu mysim obserwacje podocytów pozbawionych receptora dla insuliny wskazują na ich szybszą apoptozę oraz występowanie albuminurii i stwardnienia kłębuszków nerkowych [25].

WPŁYW PRZEWLEKŁEGO USZKODZENIA NEREK NA METABOLIZM TKANKI TŁUSZCZOWEJ I INSULINOOPORNOŚĆ

Uszkodzenie nerek może prowadzić do zmian w rozkładzie tkanki tłuszczowej z ukierunkowaniem na typ trzewny otyłości i przewagę tkanki tłuszczowej brunatnej. Obserwuje się ektopowe gromadzenie tłuszczu nie tylko w nerce, lecz także w wątrobie [26]. U osób z zaburzeniem funkcji nerek stwierdza się zmniejszone stężenie adiponektyny, co koreluje z dysfunkcją podocytów [9]. Zwiększona ekspresja receptora dla leptyny skutkuje nasileniem procesów proliferacji komórek oraz zwiększeniem produkcji TGF- β 1 stymulującej procesy włóknienia kłębuszków [23].

Obserwacje wskazują na dużą, rzędu 50%, częstość występowania insulinooporności u chorych z zaawansowaną dysfunkcją nerek, nawet u dzieci oraz u osób bez otyłości [23]. Przyczyny tego procesu nie są do końca poznane. W zaawansowanych stadiach niewydolności nerek (GFR 15–20 ml/min/1,73 m²) obserwuje się zmniejszenie rozkładu insuliny w wątrobie i mięśniach, co powoduje wydłużenie czasu jej półtrwania. U tych chorych wewnątrz-wątrobowa produkcja glukozy podlega niezmięnionej regulacji przez insulinę [27]. Jedną z prawdopodobnych przyczyn insulinooporności u pacjentów z PChN jest gromadzenie się toksyn mocznicowych, głównie tych o „średniej masie czą-

steczkowej”. Stwierdzono związek insulinooporności z licznymi stanami charakterystycznymi dla zaawansowanej PChN, tj. nadczynnością wtórną przytarczyc i niedoborem witaminy D, kwasica metaboliczną, anemizacją, małą aktywnością fizyczną chorych, wyniszczeniem (mała masa mięśniowa), a także obserwowanym w mocznicy przewlekłym subklinicznym stanem zapalnym [27]. U chorych leczonych nerkozastępczo stwierdza się często cechy zespołu metabolicznego. Podczas hemodializy dochodzi m.in. do utraty antyoksydantów i aktywacji leukocytów. U osób dializowanych otrzewnowo wskutek absorpcji glukozy z płynu dializacyjnego przyrasta tłuszczowa masa ciała i często występuje dyslipidemia [23]. Podobnie jak w populacji ogólnej, również w tej grupie chorych insulinooporność jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia przedwczesnej aterosclerozy oraz zwiększonej chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [27].

Zespół metaboliczny oraz insulinooporność są klasycznymi czynnikami ryzyka rozwoju zarówno NAFLD, jak i PChN [11, 28]. Wyniki badań sugerują jednak związek obu tych schorzeń niezależny od obciążeń metabolicznych [5, 11, 16, 28]. Wydaje się to bardzo prawdopodobne, zwłaszcza że nerki i wątroba to bardzo aktywne metabolicznie narządy włączone w regulację homeostazy organizmu. Oba są nie tylko miejscem metabolizmu białek, tłuszczów i węglowodanów, usuwają produkty przemiany materii czy biorą udział w metabolizmie hormonów, lecz także są aktywnie włączone w procesy immunologiczne.

W wątrobie zachodzą intensywne przemiany białek, węglowodanów i tłuszczów. Narząd ten jest głównym miejscem, w którym produkowane są i uwalniane do krążenia systemowego różne promotory stanu zapalnego, tj. wolne rodniki tlenowe, TNF- α , TGF- β , białko C-reaktywne, interleukina 6. Komórki wątroby są źródłem białek układu dopełniacza oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*insulin-like growth factor-1* – IGF-1), który m.in. działa antyapoptotycznie i bezpośrednio stymuluje limfocyty T regulatorowe do produkcji cytokin przeciwzapalnych [9]. Wątroba produkuje również czynniki prokoagulacyjne (np. fibrynogen, protrombinę, czynnik VIII) oraz czynniki antyfibrynolityczne, tj. inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (*plasminogen activator inhibitor-1* – PAI-1). Wątroba wychwytuje z krwi amoniak, który następnie jako mocznik usuwany jest z krwi poprzez nerki. Wpływa na funkcjonowanie systemowego układu RAA poprzez produkcję α 2-globuliny – angiotensynogenu [9].

Swoiste dla NAFLD нефизиологичне гromadzenie się lipidów pobudza wątrobę do uogólnionej reakcji zapalnej stymulowanej m.in. przez produkowane lokalnie cytokiny prozapalne (np. interleukinę 6,

TNF- α), w którą włączone są m.in. odpowiedzialne za fagocytozę i zaangażowane w stres oksydacyjny komórki Browicza-Kupffera, komórki dendrytyczne, komórki B, NK, NKT i monocyty. Aktywowane lipocyty (komórki gwiazdziste) proliferują i nabywając cechy miofibroblastów, promują proces włóknienia [29].

Wyniki badań sugerują, że za rozwój NAFLD i PChN odpowiada grupa wspólnych czynników patogenetycznych. Uważa się, że mogą być nimi m.in. pobudzenie lokalnego i ogólnoustrojowego układu RAA, działanie produkowanych w wątrobie białek zwanych hepatokinami oraz endotoksemia wywołana zaburzeniami składu flory jelitowej [6, 10, 11, 19]. W surowicy pacjentów z NAFLD oraz PChN stwierdza się duże stężenia **cytokin prozapalnych i czynników prokoagulacyjnych**. W obu stanach występuje przewlekły subkliniczny stan zapalny. Dodatkowo obserwuje się nasiloną **dysfunkcję endotelium** oraz cechy **stresu oksydacyjnego** [9]. Szeroko te zagadnienia opisali Musso i wsp. oraz Petta i wsp [6, 8].

WYBRANE WSPÓLNE MECHANIZMY PATOGENETYCZNE NIEALKOHOLOWEJ STŁUSZCZENIOWEJ CHOROBY WĄTROBY I PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK

Dysfunkcja sensorów gospodarki energetycznej komórek i stanu odżywienia

Kinaza aktywowana 5'AMP (*5-AMP-activated protein kinase* – AMPK) jest czynnościowym sensorem gospodarki energetycznej komórek, który ulega zahamowaniu w przypadku otyłości. Aktywacja AMPK zmniejsza insulinooporność poprzez hamowanie wątrobowej glukoneogenezy i wpływ na syntezę cholesterolu oraz kwasów tłuszczowych. Ma również bezpośrednie działanie przeciwzapalne poprzez wpływ na przemiany czynnościowe makrofagów o fenotypie prozapalnym M1 w subpopulację o fenotypie przeciwzapalnym M2. AMPK hamuje także procesy włóknienia. Aktywacja AMPK zmniejsza dysfunkcję nerek wywołaną wysokotłuszczową dietą poprzez wpływ na produkcję wolnych rodników tlenowych i TGF- β [6].

Sirtuiny to enzymy deacylujące histony i białka włączone w regulację transkrypcji genów oraz kontrolujące liczne funkcje komórek. Stwierdzono, że w stanie ograniczenia kalorii prowadzą one do poprawy metabolizmu węglowodanów i lipidów w wątrobie, mięśniach oraz tkance tłuszczowej. Ponadto mają działanie antyoksydacyjne, hamują procesy prozapalne w wątrobie i tkance tłuszczowej, a także promują procesy autofagii. W uszkodzonych nerkach sirtuiny, poza działaniem poprawiającym metabolizm węglow-

wodanów i tłuszczów, oddziałują bezpośrednio na funkcję podocytów oraz błony filtracyjnej kłębuszków. Ograniczają także procesy prozapalne oraz prowłóknieniowe [6].

Dysfunkcja układu antyoksydacyjnego

Nrf2 (*nuclear erythroid related factor 2*) jest czynnikiem transkrypcyjnym, którego wysoką ekspresję stwierdza się zarówno w wątrobie, jak i w nerkach. Reguluje transkrypcję licznych enzymów antyoksydacyjnych oraz cytoprotekcyjnych. Ma działanie przeciwzapalne oraz promuje autofagię i zapobiega procesom włóknienia [6].

Zaburzenia syntezy tlenu azotu

Asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) jest endogennym inhibitorem syntezy tlenu azotu. W jej metabolizm włączone są występujące w dwóch izoformach dimetyloargininazy (*dimethylarginine dimethylaminohydrolase* – DDAH). Wysoki poziom ekspresji izoformy DDAH1 stwierdza się w wątrobie i nerkach, które są głównymi miejscami metabolizmu ADMA. Asymetryczna dimetyloarginina indukuje oporność na insulinę i dysfunkcję endotelium. Poprzez zwiększenie produkcji TGF- β uszkodza hepatocyty oraz komórki neronów i nasila procesy włóknienia. U pacjentów z NAFLD i PChN stwierdza się podwyższone stężenie asymetrycznej dimetyloargininy [6].

Zaburzenia metabolizmu kortykosteroidów

Dehydrogenaza 11 β -hydrosteroidowa typu 1 (11 β -HSD1) jest enzymem włączonym w miejscową regulację stężenia glukokortykosteroidów m.in. w wątrobie, tkance tłuszczowej, śródmiąższu i cewkach proksymalnych nerek. Katalizuje ona przemianę kortyzonu w aktywny metabolicznie kortyzol. Nadekspresja 11 β -HSD1 w wątrobie indukuje glukoneogenezę i lipogenezę oraz insulinooporność, natomiast w nerkach stymuluje rozwój sodowrażliwego nadciśnienia tętniczego [6].

Pobudzenie układu renina–angiotensyna–aldosteron

Zarówno w wątrobie, jak i w nerkach dochodzi do **pobudzenia lokalnego układu RAA**. W wątrobie angiotensyna II nasila lipogenezę, produkcję rodników nadtlenkowych i cytokin prozapalnych (m.in. interleukiny 6 i TGF- β), promuje insulinooporność oraz stymuluje komórki gwiazdźdźiste wątroby do procesów fibrogenezy. W nerkach stymuluje ektopowe groma-

wienie się depozytów lipidowych, nasila stres oksydacyjny i stan zapalny oraz włóknienie [6, 30, 31].

Działanie hepatokin produkowanych przez wątrobę

Czynnik wzrostu fibroblastów 21 (FGF21) produkowany jest głównie w wątrobie. Jego ekspresję stwierdza się również w białej tkance tłuszczowej, nerkach i trzustce. Charakteryzuje się on licznymi działaniami w zakresie metabolizmu lipidów i węglowodanów. Poprawia insulinooporność, hamuje glukoneogenezę wątrobową i lipogenezę. W badaniach doświadczalnych stwierdzono jego wielokierunkowe pozytywne działanie w przypadkach otyłości, NAFLD oraz wtórnego do otyłości i cukrzycy uszkodzenia nerek [6].

Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1) w okresie postnatalnym wytwarzany jest głównie przez hepatocyty w odpowiedzi na produkowany przez przysadkę hormon wzrostu, ale także inne hormony, takie jak insulina, hormony płciowe. Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 wytwarzany w wątrobie ma głównie działanie endokrynne. Czynnik ten należy również do tzw. adipokin, tj. białek, które są produkowane także przez komórki tkanki tłuszczowej. Spektrum jego działań w fizjologii jest bardzo szerokie, m.in. warunkuje prawidłową proliferację, różnicowanie i przeżycie komórek. U pacjentów z NAFLD stwierdza się zmniejszone stężenie IGF-1 korelujące negatywnie ze stopniem zmian histopatologicznych. U otyłych chorych z dysfunkcją nerek IGF-1 odgrywa istotną rolę w zachowaniu filtracji kłębuszkowej oraz prawidłowej funkcji podocytów [6].

Fetuin A jest produkowanym w wątrobie białkiem osocza, które za pośrednictwem AMPK promuje insulinooporność zarówno w miocytach, hepatocytach, jak i podocytach. Oddziałuje przez bezpośredni wpływ na poziomie receptora dla insuliny, a także hamuje sekrecję adiponektyny przez adipocyty. Wyższe stężenia fetuiny A korelują z otyłością, NAFLD oraz PChN. Działania terapeutyczne, takie jak ograniczenie kaloryczności diety, wysiłek fizyczny czy też leki uwalniające na insulinę, wiążą się ze zmniejszonym stężeniem fetuiny A w osoczu, wzrostem stężenia adiponektyny i stymulacją AMPK [3, 6, 8].

Syndekan 1 to białko związane z błoną komórkową hepatocytów warunkujące internalizację lipoprotein zawierających apolipoproteinę E. Zaburzenia funkcji tego białka, jakie występują w NAFLD, powodują obniżenie klirensu bogatych w triglicerydy lipoprotein i są przyczyną dyslipidemii aterogennej, którą obserwuje się również w PChN. Syndekan 1 jako składowa zlokalizowanego na powierzchni endotelium gliko-

kaliksu warunkuje integralność bariery endotelialnej, stąd jego istotne znaczenie patogenetyczne w zaburzeniu funkcjonowania nerek [6].

Zaburzenia metabolizmu cholesterolu

Jądrowy czynnik transkrypcyjny **SREBP-2** (*sterol regulatory element-binding protein*) i receptor farnesoidu X (*farnesoid X receptor – FXR*) są głównymi regulatorami metabolizmu cholesterolu w komórkach. Ekspresję SREBP-2 stwierdza się we wszystkich typach komórek wątroby oraz komórkach kłębuszka nerkowego i cewek proksymalnych. Nieprawidłowa regulacja SREBP-2, jaką obserwuje się w przypadku NASH i PChN, powoduje zwiększoną syntezę, napływ oraz gromadzenie się wolnego cholesterolu w komórkach, a to skutkuje ich uszkodzeniem, rozwojem stanu zapalnego i stymulacją procesów włóknienia.

Receptor farnesoidu X jest receptorem jądrowym, którego ekspresję stwierdza się w wątrobie, nerkach, jelicie i tkance tłuszczowej. Reguluje on funkcję i ekspresję genów włączonych w metabolizm żółci. Aktywacja FXR hamuje wątrobową lipogenezę i zwiększa insulinowrażliwość. W badaniu na otyłych myszach po jednostronnej nefrektomii wykazano, że aktywacja FXR chroni komórki przed prowokowanym wolnymi kwasami tłuszczowymi stresem oksydacyjnym i uszkodzeniem retikulum endoplazmatycznego [6, 32, 33].

Zaburzenia składu mikrobiomu jelitowego (dysbioza)

Zmiana składu flory jelitowej jest ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju ogólnoustrojowego stanu zapalnego i jego wielonarządowych skutków. W ekosystemie mikroflory jelitowej zdrowego człowieka przeważają mikroorganizmy korzystne dla zdrowia. Układ ten może jednak się zmieniać m.in. pod wpływem wieku, stresu, rodzaju diety, stanu zdrowia, stosowanego leczenia. Tak się dzieje m.in. u pacjentów z PChN. Gromadzenie się mocznika powoduje jego przedostawanie się do treści jelitowej. Tutaj jest on metabolizowany przez bakterie jelitowe do amoniaku, który niszczy ściśle połączenia komórkowe w nabłonku jelit, co umożliwia przemieszczenie lipopolisacharydów (LPS) oraz innych toksyn do krążenia i stanowi przyczynę rozwoju stanu zapalnego. Ponadto u chorych z zaawansowaną dysfunkcją nerek, podczas zachodzących w jelitach przy udziale mikroflory fermentacji białek i przemiany aminokwasów (fenyloalaniny, tyrozyny i tryptofanu), powstają prekursorzy toksyn mocznicowych. Są nimi m.in. *p*-krezol, fenol i indole. Związki te wielokierunkowo oddziałują niekorzystnie, m.in. powodują dysfunkcję endotelium, indukują

ją produkcję wolnych rodników tlenowych, nasilają proliferację komórek mięśni gładkich, sprzyjają kalcyfikacji naczyń, stymulują układ immunologiczny do rozwoju stanu zapalnego oraz pobudzają fibrogenezę [6, 15, 29, 33, 34]. U pacjentów z NAFLD wskutek nieprawidłowej diety (wysokotłuszczowej, zawierającej fruktozę, ubogiej w metioninę i cholinę) dochodzi do zaburzeń składu flory jelitowej – dysbiozy. Powoduje ona lokalny stan zapalny w jelitach, zaburzenia ciągłości nabłonka jelit oraz niefizjologiczne przechodzenie LPS, krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, żółci i produkowanego przez bakterie alkoholu do krążenia systemowego, co stymuluje rozwój ogólnoustrojowego stanu zapalnego [10, 35].

Ograniczenia metodologiczne obserwacji współwystępowania NAFLD i przewlekłej choroby nerek

W piśmiennictwie zaznacza się ograniczenia obserwacji współwystępowania NAFLD z przewlekłym uszkodzeniem nerek wynikające z niedoskonałej i niejednolitej metodologii badań w interpretacji wyników. Złotym standardem rozpoznania NAFLD i oceny stadium jej zaawansowania jest wykonanie biopsji wątroby i przeprowadzenie oceny histopatologicznej biopatu [3]. W praktyce ze względu na skalę problemu wskazania do diagnostyki inwazyjnej ograniczają się do wybranych przypadków, a rozpoznanie ustala się zwykle na podstawie wyników badań laboratoryjnych oraz obrazowych, tj. badania ultrasonograficznego, rezonansu magnetycznego czy elasografii (Fibroscan) [3]. Z kolei przyjętym powszechnie wykładnikiem wydolności nerek jest pomiar stężenia kreatyniny w surowicy i ocena szacowanej filtracji kłębuszkowej na podstawie wzorów Cockrofta-Gaulta, MDRD i CK-EPI. Uzyskane tą metodą wyniki obarczone są błędem wynikającym *per se* z otyłości oraz z faktu, że w tym stanie często występuje hiperfiltracja kłębuszkowa, która zaniża stężenie kreatyniny w surowicy i maskuje pogorszenie funkcji nerek [3].

Kierunki działań profilaktyczno-terapeutycznych

Niebagatelna epidemiologicznie skala obu schorzeń i niesione przez nie ryzyko zwiększonej chorobowości oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych uzasadniają celowość prowadzenia badań przesiewowych w kierunku NAFLD i PChN oraz okresowej kontroli funkcji obu potencjalnie zagrożonych narządów [11].

Analiza szlaków patogenetycznych łączących NAFLD/NASH z przewlekłą dysfunkcją nerek sugeruje pewne kierunki działań terapeutycznych [3, 20,

31, 36]. Zaleca się postępowanie niefarmakologiczne polegające na wdrożeniu prozdrowotnego stylu życia (dieta, aktywność fizyczna), które spowoduje redukcję masy ciała. Ze względu na patofizjologiczną rolę flory jelitowej znajdują zastosowanie probiotyki. W zakresie leczenia farmakologicznego duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem blokady układu RAA, w tym telmisartanu mającego dodatkowo aktywność regulującą układ PPAR- γ . Obiecującą grupę leków stanowią tiazolidinediony (pioglitazon), które wpływają na redukcję stężenia fetuiny A, co powoduje następczy wzrost stężenia adiponektyny w surowicy. W badaniach *in vitro* pentoksyfilina hamuje cytokiny prozapalne, co powoduje zmniejszenie fibrogenyzy. Chorzy powinni odnieść korzyść z zastosowania leków regulujących zaburzenia lipidowe i hamujących insulinooporność, takich jak statyny, fibraty, metformina czy analogi GLP-1, ale wyniki dotychczasowych badań nie wykazały poprawy w zakresie progresji zaawansowania choroby. Nowa grupa leków hipoglikemizujących – inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT-2), tzw. flozyny, poprzez blokowanie reabsorpcji zwrotnej glukozy w cewce proksymalnej może zmniejszać nasilenie NAFLD u chorych na cukrzycę typu 2, a jednocześnie korzystnie wpływa na funkcję nerek [3, 37–41].

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- White SL, Cass A, Atkins RC, Chadban SJ. Chronic kidney disease in general population. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12: 5-13.
- Lameire N, Jager K, Van Biesen W, et al. Chronic kidney disease: a European perspective. *Kidney Int Suppl* 2005; 99: S30-8.
- Marcuccilli M, Chonchol M. NAFLD and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 562.
- Ayodele OE, Alebiosu CO. Burden of chronic kidney disease: an international perspective. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 215-24.
- Tanner RM, Brown TM, Muntner P. Epidemiology of obesity, the metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14: 152-9.
- Musso G, Cassader M, Cohny S, et al. Emerging liver-kidney interactions in nonalcoholic fatty liver disease. *Trends Mol Med* 2015; 21: 645-62.
- Neuman MG, Voiculescu M, Nanau RM, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: clinical and translational research. *J Pharm Pharm Sci* 2016; 19: 8-24.
- Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, et al. Pathophysiology of non alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2016; 17: E2082.
- Orlić L, Mikolasevic I, Bagic Z, et al. Chronic kidney disease and nonalcoholic fatty liver disease – is there a link? *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 847539.
- Yu J, Marsh S, Hu J, et al. The pathogenesis on nonalcoholic fatty liver disease: interplay between diet, gut microbiota and genetic background. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 2862173.
- Mikolasevic I, Milic S, Wensveen TT, et al. Nonalcoholic fatty liver disease – a multisystem disease? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 9488-505.
- Abdelmalek MF, Liu C, Shuster J, et al. Familial aggregation of insulin resistance in first-degree relatives of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1162-9.
- Donma MM, Donma O. Low birth weight: a possible risk factor also for liver diseases in adult life? *Med Hypotheses* 2003; 61: 435-8.
- Gaby AR. Adverse effects of dietary fructose. *Altern Med Rev* 2005; 10: 294-306.
- Geurts L, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Gut microbiota controls adipose tissue expansion, gut barrier and glucose metabolism: novel insights into molecular targets and interventions using prebiotics. *Benef Microbes* 2014; 5: 3-17.
- Carbone F, Montecucco F, Mach F, et al. The liver and the kidney: two critical organs influencing the atherothrombotic risk in metabolic syndrome. *Thromb Haemost* 2013; 110: 940-58.
- Forlani G, Giorda C, Manti R, et al.; AMD-Annals Study Group. The burden of NAFLD and its characteristics in a nationwide population with type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 2931985.
- Pacifico L, Bonci E, Andreoli GM, et al. The impact of non-alcoholic fatty liver disease on renal function in children with overweight/obesity. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii: E1218.
- Hamad AA, Khalil AA, Connolly V, Ahmed MH. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and kidney function: a communication between two organs that needs further exploration. *Arab J Gastroenterol* 2012; 13: 161-5.
- Mintziori G, Polyzos SA. Emerging and future therapies for nonalcoholic steatohepatitis in adults. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 1937-46.
- Reynolds K, Gu D, Muntner P, et al. A population based prospective study of blood pressure and risk for end-stage renal disease in China. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1928-35.
- Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, et al. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and metaanalysis. *Clin J Soc Nephrol* 2011; 6: 2364-73.
- Prasad GV. Metabolic syndrome and chronic kidney disease: current status and future directions. *World J Nephrol* 2014; 3: 210-9.
- Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167-74.
- De Cosmo S, Menzaghi C, Prudente S, Trischitta V. Role of insulin resistance in kidney dysfunction: insights into the mechanism and epidemiological evidence. *Nephrol Dial Transpl* 2013; 28: 29-36.
- Guebre-Egziabher F, Alix PM, Koppe L, et al. Ectopic lipid accumulation: a potential cause for metabolic disturbances and a contributor to the alteration of kidney function. *Biochimie* 2013; 95: 1971-9.
- Mak RH. Insulin and its role in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 355-62.
- Catalano D, Trovato GM, Martines GF, et al. Renal function and severity of bright liver. Relationship with insulin resistance, intrarenal resistive index, and glomerular filtration rate. *Hepatology* 2011; 5: 822-9.
- Gluhovschi G, Petrică L, Sporea I, et al. Chronic kidney disease-chronic liver disease. An immunologic cross-talk. *Rom J Intern Med* 2015; 53: 3-12.
- Wang F, Jiang H, Shi K, et al. Gut bacterial translocation is associated with microinflammation in end-stage renal diseases patients. *Nephron* 2012; 17: 733-8.

31. Musso G, De Michieli F, Bongiovanni D, et al. New pharmacologic agents that target inflammation and fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis-related kidney disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; pii: S1542-3565(16)30511-0.
32. Cariou B. The farnesoid X receptor (FXR) as a new target in non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Metab* 2008; 34: 685-91.
33. Gai Z, Gui T, Hiller C, Kullak-Ublick GA. Farnesoid X receptor protects against kidney injury in uninephrectomized obese mice. *J Biol Chem* 2016; 291: 2397-411.
34. Mafra D, Lobo JC, Barros AF, et al. Role of altered intestinal microbiota in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Future Microbiol* 2014; 9: 399-410.
35. Bashiardes S, Shapiro H, Rozin S, et al. Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota. *Mol Metab* 2016; 5: 782-94.
36. Singh S, Khera R, Allen AM, et al. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Hepatology* 2015; 62: 1417-32.
37. Cigarran Guldris S, González Parra E, Cases Amenós A. Gut microbiota in chronic kidney disease. *Nefrologia* 2017; 37: 9-19.
38. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, et al. SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care* 2016; 39 Suppl. 2: S165-71.
39. Gilbert RE. SGLT2 inhibitors: beta blockers for the kidney? *Lancet* 2016; (4), www.thelancet.com/pdfs/journals/
40. Komiya C, Tsuchiya K, Shiba K, et al. Ipragliflozin improves hepatic steatosis in obese mice and liver dysfunction in type 2 diabetic patients irrespective of body weight reduction. *PLoS One* 2016; 11: e0151511.
41. Musso G, Cassader M, Cohny S, et al. Fatty liver and chronic kidney disease: novel mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Diabetes Care* 2016; 39: 1830-45.

PRACA POGLĄDOWA

Zaburzenia metaboliczne po przeszczepieniu wątroby**Metabolic complications after liver transplantation**Olga Tronina¹, Michał Kukla², Magdalena Durlik¹¹Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Instytut Transplantologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny²Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach**ADRES DO KORESPONDENCJI:** Olga Tronina, Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Instytut Transplantologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa, e-mail: olga tronina@wp.pl**STRESZCZENIE**

Zespół metaboliczny po przeszczepieniu wątroby obserwowany jest u ponad połowy biorców. Poprzez wpływ na rozwój chorób sercowo-naczyniowych zwiększa on chorobowość i śmiertelność. W artykule przedstawiono czynniki ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego po transplantacji wątroby, czynniki potencjalnie odwracalne oraz możliwości postępowania terapeutycznego.

SŁOWA KLUCZOWE: zespół metaboliczny, otyłość, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca typu 2, choroby sercowo-naczyniowe, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby.

ABSTRACT

The metabolic syndrome (MS) after liver transplantation occurs in more than half of liver transplant recipients. It contributes to morbidity and mortality by favouring the development of cardiovascular diseases. The article presents risk factors for the development of the MS after liver transplantation, potentially modifiable factors and possibilities of therapeutic intervention.

KEY WORDS: metabolic syndrome, obesity, hypertension, hyperlipidaemia, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, non-alcoholic fatty liver disease.

Zespół metaboliczny (*metabolic syndrome* – MS) zgodnie z definicją *International Diabetes Federation* (IDF) charakteryzuje się występowaniem otyłości centralnej i przynajmniej dwóch dodatkowych nieprawidłowości z następujących: podwyższone stężenie triglicerydów, zmniejszone stężenie HDL, podwyższone wartości ciśnienia tętniczego, stężenia glukozy na czczo bądź stosowanie celowanego leczenia któregośkolwiek wymienionego zaburzenia [1] (tab. 1).

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) w 2014 r. u 39% osób dorosłych rozpoznano nadwagę, a u 13% otyłość. W ostatnich trzech dekadach częstość występowania otyłości podwoiła się na świecie [2]. Powikłania w przebiegu MS po przeszczepieniu wątroby występują u 43–58% pacjentów [3] i są nawet trzykrotnie częstsze niż w populacji ogólnej [4]. Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia MS po transplantacji wątroby (*liver*

transplantation – LTx) zalicza się: starszy wiek w chwili przeszczepienia, cukrzyca rozpoznana przed zabiegiem, palenie papierosów, marskość wątroby w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C, marskość poalkoholowa oraz kryptogenna, a także zwiększający

TABELA 1. Kryteria zespołu metabolicznego wg *International Diabetes Federation* (IDF) z 2005 r.

Parametr	Kobiety	Mężczyźni
obwód talii*	≥ 80 cm	≥ 94 cm
triglicerydy	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l)	
frakcja HDL cholesterolu	< 50 mg/dl (1,3 mmol/l)	< 40 mg/dl (1,04 mmol/l)
ciśnienie tętnicze	≥ 130/85 mm Hg	
glukoza na czczo	≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l)	

*Dla populacji europejskiej.

TABELA 2. Wpływ leków immunosupresyjnych na powikłania metaboliczne [8]

Powikłanie	Cyklosporyna	Takrolimus	Sirolimus	GKS	MMF
nadciśnienie tętnicze	umiarkowany	łagodny	bez wpływu	umiarkowany	bez wpływu
cukrzyca	łagodny	umiarkowany	bez wpływu	ciężki	bez wpływu
uszkodzenie nerek	umiarkowany	umiarkowany	bez wpływu	bez wpływu	bez wpływu
zaburzenia lipidowe	umiarkowany	łagodny	ciężki	umiarkowany	bez wpływu

GKS – glikokortykosteroidy, MMF – mykofenolan mofetylu.

się wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) po transplantacji [3].

U osób z MS częściej pojawiają się powikłania sercowo-naczyniowe i uszkodzenie wątroby w przebiegu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) [5]. Rozwój technik operacyjnych, coraz bardziej szczegółowe i wymagające protokoły kwalifikacyjne oraz rozszerzenie możliwości opieki potransplantacyjnej z indywidualizacją schematów leczenia immunosupresyjnego wydłużają przeżycie pacjentów po LTx. Roczne i pięcioletnie przeżycie pacjenta wg danych *European Liver Transplant Registry* (ELTR) wynosi odpowiednio 83% i 71% [6]. Niesie to ze sobą konsekwencje związane z koniecznością zmiany stylu życia po przeszczepieniu. Niekontrolowane rozszerzenie diety, szczególnie bogatotłuszczowej i węglowodanowej, brak aktywności fizycznej przyczyniają się do wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, które odpowiadają za ponad 10-procentową śmiertelność w pierwszym roku po LTx [7]. Wydłuża się też ekspozycja na leki immunosupresyjne pogłębiające powikłania metaboliczne (tab. 2) [8].

Otyłość oceniana jest na podstawie pomiaru obwodu brzucha, w zależności od grupy etnicznej. W Europie ta wartość dla mężczyzn wynosi 94 cm i więcej, a dla kobiet 80 cm i więcej [1]. Otyłość rozpoznaje się przy BMI ≥ 30 kg/m² [9]. W pierwszych tygodniach po LTx najczęściej następuje zmniejszenie masy ciała. Wynika to z wyrównywania przestrzeni wodnych związanych z wodobrzuszem i obrzękami występującymi u ponad połowy pacjentów z marskością wątroby [10]. Zgodnie z wytycznymi przedstawionymi w 1994 r. w „A Practical Guide to Nutrition in Liver Disease” suchą masę ustala się na podstawie aktualnej masy ciała zmniejszonej o masę wodobrzusza i obrzęków: o 2, 2, 6 i 14 kg odpowiednio dla minimalnego, umiarkowanego i ciężkiego wodobrzusza oraz o 1, 5 i 10 kg odpowiednio dla łagodnych, umiarkowanych i ciężkich obrzęków [11]. Największy przyrost masy ciała obserwuje się w pierwszym roku po LTx, średnio 5 kg [10, 12]. W ciągu 3 lat po LTx 1/3 pacjentów spełnia kryteria rozpoznania otyłości – ich masa ciała zwiększa się średnio o 10 kg. Czynnikiem ryzyka rozwoju otyłości po LTx są: starszy wiek (częściej u pacjentów, u których prze-

szczenie przeprowadzono po 50. roku życia), otyłość rozpoznawana przed przeszczepieniem oraz większa sumaryczna dawka glikokortykosteroidów (GKS). Ponadto ryzyko rozwoju otyłości jest większe u pacjentów, u których wykonano LTx z powodu przewlekłej choroby wątroby w porównaniu z osobami z ostrym jej uszkodzeniem [8].

Złe samopoczucie, zaburzenia psychiczne, brak apetytu, nudności, zaburzenia wchłaniania istotnie przyczyniają się do niedożywienia białkowego u pacjentów z marskością wątroby. Stan kataboliczny nocnej przerwy pacjenta z marskością wątroby jest porównywalny z 36-godzinną głodówką osoby zdrowej [12]. Wodobrzusze, zaniki mięśniowe, obniżenie nastroju, ryzyko krwotoku z żyłaków przełyku ograniczają możliwości wykonywania wysiłku fizycznego pacjenta z zaawansowaną chorobą wątroby. Złe nawyki żywieniowe i behawioralne często nie zmieniają się po LTx. Nadmierna podaż kaloryczna i brak odpowiedniego wysiłku fizycznego szybko prowadzą do przyrostu masy ciała. Leki immunosupresyjne, głównie GKS i inhibitory kalcyneuryny, choć dane nie są jednoznaczne, mogą zwiększać otyłość [10].

U pacjentów, u których modyfikowano leczenie immunosupresyjne, konwertując z cyklosporyny na takrolimus, stwierdzono zmniejszenie masy ciała, co we wczesnym okresie po LTx może mieć związek z mniejszym zapotrzebowaniem na GKS [13]. Zwiększoną masę ciała u pacjentów leczonych cyklosporyną w porównaniu z leczonymi takrolimusem obserwowano wyłącznie w pierwszym roku po zabiegu. W ciągu dłuższej obserwacji wybór inhibitora kalcyneuryny nie miał istotnego znaczenia [10].

W zależności od choroby podstawowej oraz ryzyka odrzucania powinno się dążyć do szybkiej redukcji dawki bądź odstawienia GKS.

Nadciśnienie tętnicze, ze względu na obwodową wazodylatację i obniżenie efektywnej objętości krwi krążącej, nie stanowi istotnego problemu klinicznego u pacjentów z marskością wątroby [14]. Zgodnie z klasyfikacją rekomendowaną przez Europejskie Towarzystwo Hipertensjologów i Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne nadciśnienie tętnicze rozpoznaje się w przypadku ciśnienia skurczowego ≥ 140 mm Hg i ciśnienia

rozkurczowego ≥ 90 mm Hg [15]. Po LTx nadciśnienie tętnicze rozpoznaje się u 45–75% pacjentów, najczęściej w ciągu pierwszych 6 miesięcy po zabiegu [8]. Glikokortykosteroidy stymulują układ renina–angiotensyna–aldosteron, a także zwiększają liczbę receptorów dla angiotensyny II na komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych [13].

Inhibitory kalcyneuryny, w większym stopniu cyklosporyna niż takrolimus, powodują wzrost wartości ciśnienia tętniczego poprzez działanie wazokonstrykcyjne. Oddziałując na tętniczki doprowadzające nerek, zwiększają reabsorpcję sodu i wody przez cewki nerkowe, co zwiększa przestrzeń płynową wewnątrz-naczyniową i ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego [16]. Zmniejsza się produkcja prostacykliny i tlenku azotu, a zwiększa uwalnianie tromboksanu i endoteliny [8]. Glikokortykosteroidy lub inhibitory mTOR w połączeniu z inhibitorami kalcyneuryny mogą nasilać efekt hipertensji. Walkę z nadciśnieniem tętniczym po LTx rozpoczyna się od zmiany stylu życia, zaprzestania palenia papierosów, unikania spożywania alkoholu i redukcji masy ciała. W przypadku braku poprawy stosuje się farmakoterapię. Lekami z wyboru ze względu na patomechanizm nadciśnienia są antagonisty wapnia, którzy zmniejszają napięcie mięśni gładkich naczyń [17]. Należy jednak pamiętać o możliwym wpływie antagonistów wapnia pierwszej generacji (np. diltiazem) na metabolizm cytochromu P450, co może powodować zwiększenie stężenia inhibitorów kalcyneuryny i nasilać ich toksyczność [18].

We wczesnym okresie po LTx aktywność reninowa osocza jest niska, co powoduje, że zastosowanie inhibitorów konwertazy lub receptora angiotensyny zazwyczaj nie przynosi oczekiwanego efektu hipotensyjnego. W późniejszym czasie, zwłaszcza u pacjentów z białkomoczem i nadciśnieniem, należy rozważyć dołączenie leków z tej grupy [8].

We wczesnym okresie po transplantacji diuretyki należy podawać ze szczególną ostrożnością ze względu na ryzyko wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek. Zmniejszenie podstawowej dawki GKS lub modyfikacja schematu immunosupresji w postaci zamiany cyklosporyny na takrolimus lub też terapii zapewniającej mniejsze stężenie inhibitorów kalcyneuryny mogą poprawić kontrolę ciśnienia tętniczego [19].

Zaburzenia gospodarki lipidowej u chorych z marskością wątroby ze względu na zaburzoną funkcję syntetyczną są stosunkowo rzadkie (3–43%). Mogą one po LTx występować nawet u 70% pacjentów (27–71%) i wynikać z nieprawidłowości dietetycznych, przyrostu masy ciała, predyspozycji genetycznych, zaburzeń funkcji nerek, nieprawidłowego metabolizmu glukozy oraz stosowania promujących dyslipidemię leków immunosupresyjnych [20]. U biorców wątroby częściej

stwierdza się mieszane zaburzenia lipidowe niż hipercholesterolemie izolowane. Podwyższone stężenie frakcji lipoprotein o małej gęstości (*low density lipoproteins* – LDL) cholesterolu zwiększa ryzyko rozwoju miażdżycy, a zmniejszone stężenie frakcji HDL cholesterolu poniżej 40 mg/dl zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Nawet w przypadku skutecznej terapii statynami i zmniejszenia stężenia LDL poniżej 70 mg/dl ryzyko sercowo-naczyniowe jest niższe u pacjentów z wyższym stężeniem lipoprotein o dużej gęstości (*high density lipoproteins* – HDL) [21].

Rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) przed LTx i uszkodzenie nerek po LTx zwiększają ryzyko wystąpienia hipertriglicydemii [12]. Przewlekła hipertriglicydemia może prowadzić do stłuszczenia wątroby lub trzustki, co zaburza metabolizm glukozy, zwiększa insulinooporność i powoduje cukrzycę [22]. Hiperinsulinemia stymuluje syntezę lipoprotein o bardzo małej gęstości (*very low density lipoproteins* – VLDL) w wątrobie.

Nieprawidłową przemianę lipidów w wątrobie ze zwiększoną produkcją triglicerydów i VLDL zaobserwowano u pacjentów z otyłością, u których zaburzenie syntezy adipokin w nadmiernie rozbudowanej trzewnej tkance tłuszczowej, przejawiające się nadmierną syntezą leptyny i zmniejszoną produkcją adiponektyny, powoduje nieprawidłową przemianę wolnych kwasów tłuszczowych i wystąpienie hiperlipidemii mieszanej. Zmniejszenie stężenia adiponektyny i wzrost stężenia leptyny prowadzą do zmniejszenia wrażliwości tkanek na insulinę i rozwoju insulinooporności, a także cukrzycy. Insulinooporność wiąże się z nadmiernym gromadzeniem triglicerydów w wątrobie. Jednocześnie nasilające się stłuszczenie może skutkować wystąpieniem niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby, które wiąże się z nadmiarem diacylogliceroli i ceramidów. Czynniki te przyczyniają się do zmniejszenia fosforylacji substratu receptora insulinowego, który jest podstawowym ogniwem w wewnątrzkomórkowym szlaku sygnałowym dla insuliny, umożliwiającym aktywację kolejnych kinaz białkowych. Dochodzi do powstania błędnego koła, w którym insulinooporność przyczynia się do wzrostu stłuszczenia wątroby, które z kolei nasila insulinooporność.

Glikokortykosteroidy zwiększają stężenie lipidów poprzez stymulację aktywności karboksylazy acetylo-CoA i zwiększają produkcję wolnych kwasów tłuszczowych. Inhibitory kalcyneuryny, częściej cyklosporyna, w zależności od dawki blokują receptory LDL oraz hamują przekształcenie cholesterolu do kwasów żółciowych [8]. Cyklosporyna hamuje też aktywność lipazy lipoproteinowej, zwiększając stężenia VLDL. Zamiana cyklosporyny na takrolimus zmniejsza odsetek powikłań lipidowych po LTx (hiperlipidemia: 14%

vs 5%; hipertriglicerydemia 49% vs 17%) [23]. Należy jednak pamiętać, że takrolimus poprzez hiperinsulinemię może również odpowiadać za zwiększenie stężenia lipidów i triglicerydów [8].

Inhibitory kinazy mTOR sprzyjają hipertriglicerydemii poprzez zwiększenie aktywności lipazy tkanki tłuszczowej i zmniejszenie aktywności lipazy lipoproteinowej [16]. Zwiększa się produkcja i sekrecja triglicerydów oraz VLDL. Ponad połowa pacjentów leczonych sirolimusem wymaga farmakologicznej regulacji zaburzeń lipidowych. Większy odsetek wystąpienia dyslipidemii dotyczy połączenia sirolimusu z cyklosporyną niż sirolimusu z takrolimusem [24].

Inhibitory kinazy mTOR nie powinny być podawane pacjentom ze stężeniem triglicerydów powyżej 500 mg/dl i LDL powyżej 250 mg/dl, zwłaszcza w przypadku braku reakcji na leczenie farmakologiczne. Pojawiające się w nadmiarze u pacjentów z insulinoopornością diacyloglicerole również hamują aktywność mTOR, co skutkuje zmniejszeniem fosforylacji substratu receptora insulinowego i kinazy białkowej B. Blokowany jest wewnątrzkomórkowy szlak sygnałowy insuliny i potęgowana insulinooporność.

Dyslipidemie po LTx są zazwyczaj odporne na postępowanie dietetyczne, co oczywiście nie powinno zniechęcać do zmiany nawyków żywieniowych.

Regularny wysiłek fizyczny i redukcja masy ciała o 2–3 kg zmniejsza stężenie triglicerydów. W mniejszym stopniu parametry te wpływają na stężenie LDL – zmniejszenie masy ciała o 10 kg powoduje redukcję stężenia LDL o 30 mg/dl [20].

W przypadku niemożności uzyskania normalizacji zaburzeń lipidowych poprzez postępowanie dietetyczne i wysiłek fizyczny wskazane jest postępowanie farmakologiczne. W zależności od przeważających zaburzeń lipidowych mogą być stosowane statyny, fibraty, kwas nikotynowy lub oleje rybne [16]. Podawanie statyn z inhibitorami kalcyneuryny może zwiększać stężenie statyn poprzez hamowanie cytochromu P450. Zwiększa to ryzyko wystąpienia rabdomiolizy i miopatii. Należy zmniejszyć początkową dawkę statyny oraz monitorować enzymy wątrobowe i kinazę (fosfo)kreatynową (CK). Maksymalny tolerowalny wzrost CK nie przekracza pięciokrotnej wartości górnej granicy normy. Miałgię bez wzrostu CK stwierdza się u 5–10% pacjentów i nie jest to wskazanie do przerwania terapii [20].

Gemfibrozyl czy fenofibrat nie wymagają modyfikacji dawek w połączeniu z cyklosporyną.

Oleje rybne mają działanie przeciwzapalne, przeciwproliferacyjne i zmniejszają stłuszczenie wątroby.

Zgodnie z wytycznymi *American Heart Association* optymalne stężenie frakcji LDL cholesterolu u pacjentów po LTx wynosi mniej niż 130 mg/dl. U pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczy-

niowych dąży się do jeszcze mniejszych stężeń frakcji LDL cholesterolu (poniżej 110 mg/dl, nawet 70 mg/dl lub o co najmniej 50% wartości wyjściowych) [16]. Akceptowalnymi wartościami triglicerydów są stężenia wynoszące 400 mg/dl, a przy wyższych zaleca się leczenie farmakologiczne [20].

Cukrzyca, rozpoznawana u ok. 10–15% pacjentów z marską wątrobą, sześciokrotnie zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy po przeszczepieniu [16]. Według kryteriów diagnostycznych Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2016 r. cukrzycę rozpoznaje się u pacjenta, u którego glikemia na czczo wynosi ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l), hemoglobina glikowana (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol), glikemia ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) 2 godziny po obciążeniu 75 g glukozy lub przygodna glikemia ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) u osób z objawami hiper-glikemii [25].

Dodatkowymi czynnikami predysponującymi są nadwaga przed przeszczepieniem i zmiany masy ciała po LTx, co sprzyja insulinooporności [26]. Na rozwój cukrzycy potransplantacyjnej w mechanizmie bezpośredniego uszkodzenia komórek β trzustki, insulinooporności oraz zaburzeń regulacji glukozy narażeni są pacjenci z marskością w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C, marskością alkoholową, w przebiegu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby czy marskością kryptogenną [27]. Podobnie ryzyko wystąpienia cukrzycy wzrasta u chorych z infekcją cytomegalowirusową w pierwszym roku po przeszczepieniu [28].

Pacjenci z cukrzycą mają zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, infekcyjnych i okulistycznych. W przypadku braku niekorzystnych czynników poprawa insulinooporności związana z prawidłową funkcją wątroby po przeszczepieniu daje szansę na regresję cukrzycy potransplantacyjnej u ponad 70% pacjentów. Niestety błędy dietetyczne, przyrost masy ciała i konieczność stosowania leków immunosupresyjnych zdecydowanie zmniejszają tę szansę. Jak wspomniano wcześniej, istniejące stłuszczenie wątroby ściśle wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia cukrzycy. Szczególnie istotne jest tutaj pogorszenie się stłuszczenia wątroby, co zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy nawet 7-krotnie [29, 30].

Należy także zwrócić uwagę na czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy, jakim jest infekcja wirusem zapalenia wątroby typu C. Ryzyko to wynika nie tylko z toczącego się procesu zapalnego i rozwijającego się włóknienia, lecz także z bezpośredniego działania wirusa, szczególnie antygenów rdzeniowych, na szlak sygnałowy insuliny poprzez zmniejszenie fosforylacji lub zwiększenie degradacji substratu receptora insulinowego [31].

Glikokortykosteroidy zwiększają insulinooporność, zmniejszają wydzielanie insuliny przez komórki β oraz

zwiększając wątrobową glukoneogenezę [16]. Obwodowe zużycie glukozy jest zaburzone, a liczba receptorów insulinowych zmniejszona. Bolusy metyloprednizolonu istotnie zwiększają ryzyko wystąpienia cukrzycy po przeszczepieniu. Każdy wlew podany zarówno w okresie okołoperacyjnym, jak i w trakcie leczenia ostrego odrzucania zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy o 9%.

W schematach bez zastosowania steroidów cukrzycę obserwowano u mniej niż 10% biorców.

Inhibitory kalcyneuryny, w większym stopniu takrolimus, hamują wydzielanie insuliny i zmniejszają insulinowrażliwość [32]. Mogą też bezpośrednio uszkadzać komórki β wysp trzustkowych [8]. W podsumowaniu 14 badań z zastosowaniem takrolimusu w schemacie immunosupresyjnym występowanie cukrzycy po przeszczepieniu wyniosło 18% vs 7,7% w 12 badaniach z zastosowaniem cyklosporyny.

Zwraca się również uwagę na rolę mikrobioty i jej zaburzenia pod wpływem leczenia takrolimusem, co negatywnie wpływa na metabolizm węglowodanów. Negatywne działanie bakterii jelitowych wiąże się z pobudzeniem przez cząsteczki pochodzące z rozpadających się mikroorganizmów jelitowych receptorów rozpoznających wzorce, głównie receptorów *Toll*-podobnych (*Toll-like receptors*). Inhibitory mTOR mogą także zmniejszać masę komórek β [33]. Mniejsze stężenia takrolimusu mają związek z lepszą kontrolą glikemii [34].

Po ustabilizowaniu funkcji graftu ocena kontroli glikemii za pomocą HbA_{1c} powinna być wykonywana co 3 miesiące [13]. Oczekiwana wartość HbA_{1c} u pacjentów dobrze kontrolujących glikemię po przeszczepieniu wątroby wynosi poniżej 6,5%. Wartości 6,5–7% wskazują na potrzebę bardziej rygorystycznego postępowania dietetycznego. Doustny test tolerancji glukozy powinien być wykonany w przypadku nieprawidłowej wartości glukozy na czczo, raz na rok lub raz na 6 miesięcy, jeśli utrzymuje się nieprawidłowa wartość glukozy na czczo bądź jeżeli stwierdzi się upośledzoną tolerancję glukozy [35]. We wczesnym okresie po przeszczepieniu zaburzenia glikemii wyrównywane są poprzez podawanie insuliny. Jeśli prawidłowa glikemia jest osiągnięta przy zapotrzebowaniu na insulinę poniżej 0,1–0,2 IU/kg m.c./dobę, można zastosować preparaty doustne [35]. W leczeniu doustnym cukrzycy stosowane są pochodne sulfonilomocznika, glitazony i metformina [8]. Metformina może być bezpiecznie podawana również pacjentom z marskością wątroby. Hamuje ona glukoneogenezę i glikogenolizę w hepatocytach, zwiększa insulinowrażliwość, a także wpływa na syntezę adipokin i skład flory bakteryjnej jelit. Ze względu na zmniejszenie wątrobowego gromadzenia się tłuszczu lek powinien być zalecany pacjentom z zaburzeniami funkcji wątroby w przebiegu NAFLD

i infekcji wirusem zapalenia wątroby typu C. Metformina nie wpływa, niestety, na regresję zmian histopatologicznych związanych ze stłuszczeniem, zapaleniem i postępowaniem włóknienia. Stosowanie tego leku u pacjentów z cukrzycą zmniejsza istotnie ryzyko rozwoju nowotworów, w tym HCC [36].

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby jest wątrobową manifestacją zespołu metabolicznego. Może przebiegać jako izolowane gromadzenie się tłuszczu w hepatocytach lub ze stanem zapalnym i postępującym włóknieniem, które prowadzi do marskości, czasem powikłanym HCC [37]. Na podstawie oceny histopatologicznej NAFLD definiowana jest jako stłuszczenie ponad 5% hepatocytów, bez związku ze spożywaniem alkoholu, zakażeniem wirusowym, toksycznością leków czy nadmiernym gromadzeniem się żelaza [38]. Marskość wątroby w przebiegu NAFLD może wkrótce być głównym wskazaniem do przeszczepienia wątroby [39]. Zwiększone gromadzenie się tłuszczu w komórkach wątrobowych wynika głównie z nasilającej się insulinoooporności. Znaczący wpływ mają także dieta bogato-tłuszczowa (szczególnie z dużą ilością kwasów tłuszczowych nasyconych) oraz zaburzenia mikroflory jelitowej, co prowadzi do nieprawidłowej przemiany wolnych kwasów tłuszczowych. Zaburzone uwalnianie hormonów białej tkanki tłuszczowej ze zmniejszeniem się stężenia adiponektyny i zwiększeniem stężenia leptyny, a także lipogeneza wątrobowa u pacjentów spożywających posiłki bogatowęglowodanowe powodują zwiększoną produkcję VLDL oraz triglicerydów w wątrobie i gromadzenie ich w hepatocytach [40]. Ponadto spożywanie nadmiernej ilości fruktozy nasila proces zapalny i przyspiesza postęp włóknienia. W niektórych pracach wykazano paradoksalnie, że pacjenci z marskością wątroby mają podwyższone stężenie adiponektyny. Wynika to jednak z upośledzonego klirensu związanego z zaawansowaną niewydolnością wątroby. Po przeszczepieniu wątroby stężenie adiponektyny gwałtownie się zmniejsza, m.in. z powodu zastosowania inhibitorów kalcyneuryny, w większym stopniu takrolimusu niż cyklosporyny [41].

W walce z NAFLD konieczna jest modyfikacja nawyków żywieniowych, wdrożenie restrykcyjnej, niskokalorycznej diety oraz wysiłek fizyczny i redukcja masy ciała. Zmniejszenie masy ciała o 3% może zredukować stłuszczenie wątroby, jednak dopiero zmniejszenie masy ciała o 10% i więcej wpływa na stan zapalny i regresję włóknienia. Wysiłek fizyczny przyczynia się do zmniejszenia obwodowej insulinoooporności. Zwiększa także zużycie wolnych kwasów tłuszczowych, zmniejszając ich powrót do wątroby, a także zapobiega stłuszczeniu wątroby, niezależnie od zmian masy ciała [42]. Fibraty stosowane w leczeniu hipertriglicerydemii nie przynoszą większych korzyści w leczeniu NAFLD.

TABELA 3. Zalecenia i cele terapeutyczne u pacjentów z zespołem metabolicznym [16]

utrzymanie zdrowego stylu życia
zaprzestanie palenia papierosów
regularny wysiłek fizyczny
kontrolowanie masy ciała
utrzymanie wartości ciśnienia tętniczego: – < 140/90 mm Hg (u pacjentów bez czynników ryzyka) – < 130/80 mm Hg (u pacjentów z cukrzycą, chorobami nerek lub chorobą sercowo-naczyniową)
utrzymanie glikemii: – na czczo: 80–130 mg/dl – po posiłkach: 140–180 mg/dl – hemoglobina glikowana (HbA _{1c}): < 6,5–7%
utrzymanie stężenia frakcji LDL cholesterolu: – < 130 mg/dl (u pacjentów bez ryzyka sercowo-naczyniowego) – < 115 mg/dl (u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym) – < 110 mg/dl (u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym)

Pioglitazon – agonista receptorów aktywowanych proliferatorami peroksydomów (PPAR- γ), w połączeniu z witaminą E zmniejsza stężenie enzymów wątrobowych, stłuszczenie i stan zapalny w wątrobie, jednak nie poprawia stopnia zaawansowania włóknienia.

Elafibranor, PPAR- α/δ , zwiększa wątrobową i obwodową insulinowrażliwość oraz wpływa na regresję włóknienia [43].

Stopień zaawansowania włóknienia jest najsilniejszym predyktorem śmiertelności pacjentów z NAFLD. Obwód brzucha, cukrzyca, nadciśnienie i insulinooporność są czynnikami predykcyjnymi dla NASH. U ok. 20% pacjentów z NASH występuje marskość wątroby i są oni kandydatami do przeszczepienia. U 1/3 biorców wątroby z NASH już w pierwszym roku po transplantacji stwierdza się nawrót choroby [8]. Opisywano przypadki HCC u pacjentów z NAFLD bez potwierdzonej marskości wątroby [44]. Ryzyko wystąpienia HCC wzrasta dwukrotnie u pacjentów z otyłością i cukrzycą, co wynika z insulinooporności [45]. Insulinooporność powoduje znaczne zwiększenie się stężenia insuliny. Insulina, oprócz działania prowadzącego do utrzymania normoglikemii, ma działanie proproliferacyjne – przyspiesza podziały komórkowe, a także zwiększa ryzyko rozwoju onkogenezy. Potencjalne działanie protekcyjne można przypisywać metforminie, która zmniejsza insulinooporność oraz zapotrzebowanie na insulinę. W tabeli 3 przedstawiono propozycje terapeutyczne, które zmniejszają ryzyko wystąpienia powikłań związanych z zespołem metabolicznym.

PODSUMOWANIE

Zaburzenia metaboliczne po przeszczepieniu wątroby stanowią poważny problem zdrowotny, istotnie bowiem wpływają na chorobowość i śmiertelność w tej grupie chorych.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. https://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf
2. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
3. Pagadala M, Dasarathy S, Eghtesad B, et al. Posttransplant metabolic syndrome: an epidemic waiting to happen. *Liver Transpl* 2009; 15: 1662-70.
4. Luca L, Westbrook R, Tsochatzis EA. Metabolic and cardiovascular complications in the liver transplant recipient. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 183-92.
5. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2017; 37 Suppl. 1: 81-4.
6. <http://www.eltr.org/Evolution-of-LTs-in-Europe.html>
7. Linder KE, Baker WL, Rochon C, et al. Evaluation of posttransplantation diabetes mellitus after liver transplantation: assessment of insulin administration as a risk factor. *Ann Pharmacother* 2016; 50: 369-75.
8. Barnard A, Konyon P, Saab S. Medical management of metabolic complications of liver transplant recipients. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2016; 12: 601-8.
9. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
10. Richards J, Gunson B, Johnson J, et al. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transpl Int* 2005; 18: 461-6.
11. Wicks C, Madden A. Practical Guide to Nutrition in Liver Disease. https://books.google.pl/books?id=o5NInSwLHtoC&pg=PA544&lpg=PA544&dq=Wicks+and+Madden+in+Practical+Guide+to+Nutrition+in+Liver+Disease&source=bl&ots=ZZ-weaCF6Gl&sig=jzbiHiTIIPMSo_Cem9yiwypxH4&hl=pl&sa=X-&ved=0ahUKEwixq9iHL_fRAhUEjCwKHdnBCIUQ6AEI-JzAC#v=onepage&q=Wicks%20and%20Madden%20in%20Practical%20Guide%20to%20Nutrition%20in%20Liver%20Disease&f=false
12. Kallwitz ER. Metabolic syndrome after liver transplantation: preventable illness or common consequence? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3627-34.
13. Desai S, Hong JC, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: predisposing factors, incidence and management. *Liver Int* 2010; 30: 948-57.
14. Barbano B, Sardo L, Gigante A, et al. Pathophysiology, diagnosis and clinical management of hepatorenal syndrome: from classic to new drugs. *Curr Vasc Pharmacol* 2014; 12: 125-35.
15. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219.
16. Jiménez-Pérez M, González-Grande R, Omonte Guzmán E, et al. Metabolic complications in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 6416-23.
17. Fares H, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, et al. Amlodipine in hypertension: a first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes. *Open Heart* 2016; 3: e000473.

18. Chow FS, Jusko WJ. Immunosuppressive interactions among calcium channel antagonists and selected corticosteroids and macrolides using human whole blood lymphocytes. *Drug Metab Pharmacokinet* 2004; 19: 413-22.
19. Neal DA, Gimson AE, Gibbs P, et al. Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporin to tacrolimus on blood pressure, serum lipids and weight. *Liver Transpl* 2001; 7: 533-9.
20. Hüsing A, Kabar I, Schmidt HH. Lipids in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3315-24.
21. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357: 1301-10.
22. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81.
23. Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G, et al. Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1880-8.
24. Trotter JF, Wachs ME, Trouillot TE. Dyslipidemia during sirolimus therapy in liver transplant recipients occurs with concomitant cyclosporine but not tacrolimus. *Liver Transpl* 2001; 7: 401-8.
25. <http://www.ndei.org/ADA-2013-Guidelines-Criteria-Diabetes-Diagnosis.aspx.html>
26. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, et al. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl* 2008; 14: 1648-54.
27. Delgado-Borrego A, Casson D, Schoenfeld D, et al. Hepatitis C virus is independently associated with increased insulin resistance after liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 703-10.
28. Driscoll CJ, Cashion AK, Hathaway DK, et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients. *Prog Transplant* 2006; 16: 110-6.
29. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3637-43.
30. Chang Y, Jung HS, Yun KE, et al. Cohort study of non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD fibrosis score, and the risk of incident diabetes in a Korean population. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1861-8.
31. Kukla M, Piotrowski D, Waluga M, et al. Insulin resistance and its consequences in chronic hepatitis C. *Clin Exp Hepatol* 2015; 1: 17-29.
32. Chakker A, Mandarino LJ. Calcineurin inhibition and new-onset diabetes mellitus after transplantation. *Transplantation* 2013; 95: 647-52.
33. Pham PT, Pham PM, Pham SV, et al. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 4: 175-86.
34. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, et al. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004; 4: 583-95.
35. Marchetti P. New-onset diabetes after liver transplantation: from pathogenesis to management. *Liver Transpl* 2005; 11: 612-20.
36. Bhat A, Sebastiani G, Bhat M. Systematic review: preventive and therapeutic applications of metformin in liver disease. *World J Hepatol* 2015; 7: 1652-9.
37. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010; 51: 1820-32.
38. Bedossa P. Current histological classification of NAFLD: strength and limitations. *Hepatol Int* 2013; 7 Suppl. 2: 765-70.
39. Goldberg D, Ditah IC, Saeian K, et al. Changes in the prevalence of hepatitis C virus infection, non-alcoholic steatohepatitis, and alcoholic liver disease among patients with cirrhosis or liver failure on the waitlist for liver transplantation. *Gastroenterology* 2017; 152: 1090-9.e1.
40. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 901-10.
41. Watt KD, Fan C, Therneau T, et al. Serum adipokine and inflammatory markers before and after liver transplantation in recipients with major cardiovascular events. *Liver Transpl* 2014; 20: 791-7.
42. Johnson NA, Keating SE, George J. Exercise and the liver: implications for therapy in fatty liver disorders. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 65-79.
43. Oseini AM, Sanyal AJ. Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver Int* 2017; 37 Suppl. 1: 97-103.
44. Ertle J, Dechêne A, Sowa JP, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 2011; 128: 2436-43.
45. Montesi L, Mazotti A, Moscatello S, et al. Insulin resistance: mechanism and implications for carcinogenesis and hepatocellular carcinoma in NASH. *Hepatol Int* 2013; 7 Suppl. 2: 814-22.

PRACA POGLĄDOWA

Leki przeciwcukrzycowe stosowane u chorych na cukrzycę typu 2 z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby

Antidiabetic drugs used in patients with type 2 diabetes with non-alcoholic fatty liver disease

Władysław Grzeszczak

Katedra Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii,
Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ADRES DO KORESPONDENCJI: Władysław Grzeszczak, Katedra Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze, e-mail: wgrzeszczak@sum.edu.pl

STRESZCZENIE

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) to termin określający schorzenia tego narządu i obejmujący proste łagodne stłuszczenie wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH) z włóknieniem wątroby oraz marskość tego narządu. U chorych na cukrzycę typu 2, zwłaszcza otyłych, ryzyko rozwoju agresywnych form uszkodzenia wątroby jest istotnie wyższe. W opracowaniu przedstawiono znaczenie poszczególnych, dostępnych na rynku leków przeciwcukrzycowych stosowanych u chorych na cukrzycę typu 2 z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby. Omówiono znaczenie leków poprawiających insulinowrażliwość, agonistów GLP-1, inhibitorów DPP-4 i inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2. Ponadto w opracowaniu zaprezentowano nowe, będące w trakcie badań klinicznych leki o korzystnym działaniu na przebieg NAFLD/NASH.

SŁOWA KLUCZOWE: cukrzyca, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, leki przeciwcukrzycowe.

ABSTRACT

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a term describing liver lesion encompassing simple steatosis, through non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis, to hepatic cirrhosis. In patients with type 2 diabetes and obesity the risk of developing aggressive forms of liver damage is significantly potentiated. The paper presents the importance of the antidiabetic drugs used in patients with type 2 diabetes with NAFLD. The importance of medications improving insulin sensitivity, GLP-1 agonists, DPP-4 blockers and SGLT2 blockers has been briefly discussed. In addition, the study presents a new investigated drugs with potentially beneficial effect on the course of NAFLD/NASH.

KEY WORDS: diabetes, nonalcoholic fatty liver disease, antidiabetics drugs.

WSTĘP

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) to termin określający schorzenia tego narządu, który obejmuje proste łagodne stłuszczenie wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*nonalcoholic steatohepatitis* – NASH) z jej włóknieniem oraz marskość tego narządu [1]. Termin NAFLD odnosi się do stanu nadmiernego gromadzenia się tłuszczu w wątrobie z przyczyn innych niż nadmierne spożycie alkoholu

(mniej niż 20 g/dobę) lub jakichkolwiek innych szczególnych przyczyn. Najważniejszą cechą histologiczną tego schorzenia jest nadmierna akumulacja triacylogliceroli i diacylogliceroli w hepatocytach. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby jest schorzeniem, które dotyka osób niezależnie od wieku. Często współwystępuje u chorych na cukrzycę i to zarówno dorosłych, jak i dzieci. Dotyczy to szczególnie chorych na cukrzycę typu 2 z otyłością, u których ryzyko rozwoju agresywnych form uszkodzenia wątroby jest istotnie wyższe [1]. U chorych na cukrzycę typu 2 występuje zwiększone

ryzyko rozwoju zwłóknienia wątroby, niewydolności tego narządu, jak również raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) [1]. Stwierdzono, że aż u ok. 70% chorych na cukrzycę typu 2 występuje stłuszczenie wątroby, natomiast u 30–40% z nich bardziej zaawansowane formy uszkodzenia wątroby [2]. U chorych na cukrzycę typu 2 występuje istotnie wyższe ryzyko zgonu z powodu marskości wątroby i jej powikłań, HCC oraz schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Dlatego niezwykle ważne jest odpowiednie dobranie terapii przeciwcukrzycowej w tej grupie chorych.

Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby jako agresywna forma NAFLD prowadzi do postępu włóknienia, a w konsekwencji – niewydolności narządu. Wydaje się, że w najbliższym czasie NAFLD/NASH będzie głównym czynnikiem prowadzącym do niewydolności wątroby, a tym samym stanie się główną przyczyną konieczności przeprowadzenia transplantacji wątroby do 2020 r.

W poniższym artykule przedstawiono znaczenie dostępnych na rynku leków przeciwcukrzycowych stosowanych u chorych na cukrzycę typu 2 z NAFLD/NASH.

CZYM POWINNY SIĘ CHARAKTERYZOWAĆ LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE, KTÓRE MOGĄ KORZYSTNIE WPŁYWAĆ NA PRZEBIEG NAFLD/NASH?

W tabeli 1 przedstawiono cechy, jakie powinien mieć lek przeciwcukrzycowy stosowany u chorych z NAFLD/NASH.

LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE STOSOWANE U CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 2 I ICH WPŁYW NA PRZEBIEG NAFLD/NASH

Leki zwiększające wrażliwość na insulinę

U chorych na cukrzycę typu 2 zwykle w początkowej fazie choroby dochodzi do rozwoju insulinooporności. Insulinooporność dotyczy adipocytów i jest przyczyną lipotoksyczności. Oba te zjawiska biorą udział w patogenezie NAFLD/NASH. Na poprawę wrażliwości na insulinę oraz na złagodzenie NAFLD/NASH wpływa styl życia polegający na zwiększeniu aktywności fizycznej oraz redukcja masy ciała. Stwierdzono, że dla istotnej poprawy czynności hepatocytów niezbędne jest zredukowanie masy ciała o 10% [3]. Wykazano, że u chorych z NASH całkowita masa mitochondrialna jest większa. Mitochondria te mają jednak zmniejszoną wrażliwość antyoksydacyjną oraz są bardziej podatne na rozwój procesów zapalnych [4]. Leki zwiększające insulinowrażliwość poddawano częstym badaniom u chorych z NAFLD/NASH.

Do leków zwiększających insulinowrażliwość zalicza się metforminę oraz agonistów receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksisomów γ (*peroxisome proliferator-activated receptor γ* – PPAR- γ).

Metformina jest lekiem zwiększającym insulinowrażliwość stosowanym w leczeniu chorych na cukrzycę [5]. Ze wstępnych badań wynika, że stosowanie metforminy u chorych na cukrzycę typu 2 z NAFLD może prowadzić do regresji zmian histologicznych w wątrobie [6]. Niestety dalsze badania nie dowiodły efektywności stosowania tego leku w zakresie regresji zmian w wątrobie u chorych na cukrzycę typu 2 i z NASH.

Receptory aktywowane przez proliferatory peroksisomów γ to grupa receptorów zlokalizowanych w wątrobie, adipocytach, sercu, mięśniach szkieletowych oraz nerkach. Biorą udział w regulacji wielu procesów metabolicznych, w tym β -oksydacji, transporcie lipidów i glukoneogenezie [7]. W organizmie istnieją trzy typy PPAR: α , β i γ . Najbardziej interesującą grupą są jednak agoniści PPAR- γ .

W badaniu PIVENS stwierdzono, że agoniści PPAR- γ w połączeniu z witaminą E u chorych na cukrzycę typu 2 i NAFLD/NASH powodują istotną poprawę histologicznych zmian w wątrobie [8]. Ponadto wykazano u badanych obniżenie aktywności aminotransferazy zarówno alaninowej (AlAT), jak i asparaginowej (AspAT) ($p < 0,001$).

Obecnie na rynku dostępny jest jeden lek z tej grupy – pioglitazon. Lek ten u osób z cukrzycą typu 2 i NASH poprawia wrażliwość na insulinę i zapobiega nadmiernej lipolizie [9]. Pioglitazon pozytywnie oddziałuje na adipocyty, co powoduje 2–3-krotny wzrost stężenia adiponektyny [10]. Wykazano, że pioglitazon u chorych na cukrzycę typu 2 i NASH powoduje wzrost stężenia adiponektyny w ciągu pierwszych 1–3 miesięcy terapii. W badaniu przeprowadzonym przez Belforda i wsp. [9] stwierdzono, że lek polepsza czynność wątroby u chorych ze stłuszczeniem lub stanami zapalnymi wątroby. U chorych na cukrzycę typu 2 z NASH leczonych pioglitazonem obserwowano poprawę zmian histologicznych w wątrobie [11]. W badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach wykazano, że

TABELA 1. Cechy, jakie powinny mieć leki przeciwcukrzycowe korzystnie wpływające na przebieg NAFLD/NASH

1. Powinny powodować redukcję masy ciała
2. Powinny zmniejszać stopień zwłóknienia wątroby
3. Powinny zmniejszać ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego
4. Powinny zmniejszać ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych
5. Powinny zmniejszać ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny
6. Powinny poprawiać jakość życia
7. Powinny być bezpieczne nawet u chorych z zaawansowanym zwłóknieniem lub marskością wątroby
8. Powinny być łatwo dostępne
9. Powinny być stosunkowo niedrogie

u chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej obejmującymi nieprawidłową glikemię na czczo (*impaired fasting glycaemia* – IFG), nieprawidłową tolerancję glukozy (*impaired glucose tolerance* – IGT) i cukrzycę typu 2 z NASH zastosowanie pioglitazonu przyczynia się do poprawy rokowania w tym zakresie. Podsumowując – pioglitazon korzystnie modyfikuje przebieg NASH. Chorzy nie rezygnowali z terapii tym lekiem pomimo zwiększenia masy ciała, które jest wynikiem poprawy czynności insuliny oraz wzrostu gromadzenia się triglicerydów przez adipocyty.

Agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego 1

U chorych na cukrzycę typu 2 z NASH leczonych liraglutylem następuje poprawa czynności wątroby [12]. W badaniu przeprowadzonym przez Armstronga i wsp. [13] wykazano, że wśród chorych z insulinoopornością, w tym u 1/3 osób z cukrzycą typu 2 i NASH, istotną poprawę czynności wątroby stwierdzono u 39% chorych leczonych liraglutylem i u 9% chorych przyjmujących placebo (RR = 4,3, 95% CI: 1,0–17,7). Wyniki tego badania stanowią podstawę do przeprowadzenia dalszych obserwacji wśród chorych z NASH leczonych agonistami receptora peptydu glukagonopodobnego 1 (*glucagon-like peptide-1* – GLP-1).

W badaniu LEAN (*Liraglutide in patients with nonalcoholic steatohepatitis*) oceniającym bezpieczeństwo i efektywność stosowania liraglutylu u chorych na cukrzycę typu 2 z NASH wykazano u 39% leczonych osób poprawę zmian histologicznych NASH bez pogorszenia włóknienia w porównaniu z 9% osób przyjmujących placebo. Ponadto stwierdzono pogorszenie zmian w zakresie włóknienia u 9% chorych leczonych liraglutylem i u 36% osób przyjmujących placebo ($p < 0,019$) [13].

W metaanalizie LEAD (*Liraglutide Efficacy and Action in Diabetes*) obejmującej 6 badań z randomizacją przeprowadzonych u chorych na cukrzycę typu 2 wykazano znamienne obniżenie aktywności aminotransferaz oraz zmniejszenie cech stłuszczenia wątroby (badanie wykonano przy użyciu tomografii komputerowej) u chorych leczonych liraglutylem w dawce 1,8 mg/dobę [14]. Zmiany te korelowały jednocześnie z redukcją masy ciała.

W kolejnym badaniu stwierdzono zmniejszenie stężenia triglicerydów o 42% u chorych leczonych eksenatydem lub liraglutylem przez 6 miesięcy [15]. Zmiany te wiązały się z poprawą kontroli glikemii, ale nie z redukcją masy ciała.

Agoniści GLP-1 oddziałują na metabolizm przewodu pokarmowego poprzez opóźnienie opróżniania żołądka oraz zmniejszenie apetytu, co prowadzi do zmniejszenia masy ciała. Wydaje się, że agoniści GLP-1 są odpowiednimi lekami do stosowania u chorych z NASH. Do grupy tej należą: liraglutyl, eksenatyd, liksysenatyd, albiglutyl oraz dulaglutyl.

W tabeli 2 przedstawiono wpływ agonistów GLP-1 na czynność wątroby u chorych na cukrzycę typu 2 i NAFLD/NASH.

Leki blokujące dipeptydylopeptydazę 4 (inhibitory DPP-4) – gliptyny

Na powierzchni hepatocytów ekspresja receptorów DPP-4 jest duża. Ekspresja ta wzrasta u chorych z NAFLD [16]. Dane na temat wpływu inhibitorów DPP-4 na czynność wątroby są ograniczone. Wykazano, że sitagliptyna nie wpływa bądź ewentualnie obniża aktywność aminotransferaz [16, 17] u chorych na cukrzycę typu 2. Nie przebadano wpływu inhibitorów DPP-4 na zmiany histologiczne w wątrobie. Ponadto u chorych na cukrzycę z łagodnym stłuszczeniem wą-

TABELA 2. Wpływ agonistów GLP-1 na czynność wątroby u chorych z cukrzycą typu 2 z NAFLD/NASH

Lek	Badanie	Liczebność	Czas trwania	Wpływ na wątrobę	Inne efekty	Piśmiennictwo
eksenatyd	otwarte	217	≥ 3 lata	↓ AspAT i AIAT	↓ BP ↓ HOMA IR ↓ LDL cholesterolu ↑ HDL cholesterolu	17
liraglutyl	III faza LEAD	2241	26 tygodni	↓ AspAT i AIAT, zmniejszenie stłuszczenia wątroby	↓ BP	18
liraglutyl	LEAN	26	48 tygodni	wyleczenie NASH u 39% (placebo 9%)	↓ BP ↑ HDL cholesterolu	14
liksysenatyd	metaanaliza	12 badań	29 tygodni (4–72 tygodni)	↓ AIAT		19

BP – ciśnienie krwi, AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, AIAT – aminotransferaza alaninowa.

TABELA 3. Wpływ inhibitorów DPP-4 na czynność wątroby u chorych na cukrzycę typu 2 z NAFLD/NASH

Lek	Badanie	Liczebność	Czas trwania	Wpływ na wątrobę	Inne efekty	Piśmiennictwo
sitagliptyna	pilotażowe	30	4 miesiące	↓ AIAT ↓ AspAT ↓ GGTP	= BP	23
wildagliptyna	z randomizacją	44	24 tygodnie	↓ stężenia TG w wątrobie ↓ AIAT	= insulinowrażliwość	22
alogliptyna	pilotażowe	39	12 miesięcy	↓ NAFIC ↓ ferrytyny	↓ HbA _{1c}	24

BP – ciśnienie krwi, AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, AIAT – aminotransferaza alaninowa, GGTP – γ -glutamylotranspeptydaza, NAFIC – NAFIC score (NASH, ferrytyna, insulina, kolagen typu IV).

troby leczonych wildagliptyną stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie gromadzenia się triglicerydów w wątrobie [18].

Terapia wildagliptyną przez 6 miesięcy u chorych na cukrzycę z NAFLD/NASH powodowała umiarkowane zmniejszenie stężenia aminotransferaz oraz stopnia stłuszczenia wątroby (z 7,3% do 5,3% mierzone za pomocą 3H-MRS – wartość początkowa < 5,5%) i korelowała z mniejszym stężeniem glukozy na czczo.

Obecnie trwają badania nad lekami z tej grupy, m.in. amaragliptyną i trelagliptyną. Wyniki obserwacji nie są jeszcze znane.

W tabeli 3 przedstawiono wpływ inhibitorów DPP-4 na czynność wątroby u chorych na cukrzycę typu 2 z NAFLD/NASH.

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 – gliflozyny

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (*sodium-glucose transport protein 2* – SGLT2) powodu-

ją blokowanie reabsorpcji zwrotnej glukozy w cewce proksymalnej i znamienne zmniejszają stężenie glukozy we krwi. Wiąże się to jednocześnie z redukcją masy ciała zależną od utraty glukozy (kalorii) z moczem. W badaniach z użyciem empagliflozyny wykazano, że lek ten zmniejsza ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych [19]. Stwierdzono, że u zwierząt z NASH inhibitory kotransportera SGLT2 mają działanie przeciwzwłóknieniowe [20]. Aktywność aminotransferaz u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych inhibitorami SGLT2 się zmniejsza [21]. W badaniach przeprowadzonych u chorych na cukrzycę typu 2 wykazano ponadto, że po zastosowaniu kanagliflozyny lub dapagliflozyny zmniejsza się istotnie aktywność aminotransferaz w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo lub sitagliptyną [22]. Nie wykonano badań w zakresie wpływu tej grupy leków na zmiany histologiczne w wątrobie.

Ze względu na powyższe obserwacje należy stwierdzić, że inhibitory SGLT2 wydają się kandydatem pierwszorzutowym w leczeniu chorych na cukrzycę

TABELA 4. Wpływ inhibitorów SGLT2 na czynność wątroby u chorych na cukrzycę typu 2 z NAFLD/NASH

Lek	Badanie	Liczebność	Czas trwania	Wpływ na wątrobę	Inne efekty	Piśmiennictwo
kanagliflozyna	z randomizacją	2318/1488	26 tygodni/ 52 tygodnie	↓ AIAT ↓ AspAT ↓ GGTP ↓ ALP ↑ bilirubiny	–	28
iprogliflozyna	retrospektywne	301	52 tygodnie	↓ AspAT ↓ AIAT = GGTP ↓ ALP, ↓ LDH	↓ BP ↓ HOMA-IR ↓ LDL cholesterolu	29
iprogliflozyna	prospektywne	21	16 tygodni	↓ GGTP, ↓ ALP, ↓ LD4 ↓ AIAT, ↓ AspAT zmniejszenie stłuszczenia wątroby	↓ tłuszczu w organizmie	30

BP – ciśnienie krwi, AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, AIAT – aminotransferaza alaninowa, GGTP – γ -glutamylotranspeptydaza, ALP – fosfataza zasadowa, LDH – dehydrogenaza mleczanowa, LD4 – izoenzym 4 LDH.

typu 2 z NAFLD/NASH przy uwzględnieniu innych leków przeciwcukrzycowych. Niezbędne są jednak dalsze badania w tym zakresie.

W tabeli 4 przedstawiono wpływ inhibitorów SGLT2 na czynność wątroby u chorych na cukrzycę typu 2 z NAFLD/NASH.

PERSPEKTYWY

Obecnie trwają badania nad kilkoma nowymi lekami, na które warto zwrócić uwagę. Są to:

- agoniści receptora X farnesoidu (*farnesoid X receptor* – FXR) (kwas obetycholowy, *obeticholic acid* – OCA),
- nowi agoniści PPAR- α/δ ,
- selektywni agoniści PPAR- γ ,
- nowy agonista GLP-1 (semaglutyd),
- inhibitor receptora SGLT1/SGLT2 (sitagliptyna),
- czynniki wzrostu fibroblastów.

Kwas obetycholowy jest agonistą receptora X farnesoidu. Aktywacja tego receptora hamuje lipogenezę, glukoneogenezę wątrobową oraz glikogenezę. U chorych na cukrzycę typu 2 z NAFLD zastosowanie 25 mg/dobę lub 50 mg/dobę OCA przez 6 tygodni zmniejsza stężenie markerów stanu zapalnego i zwłóknienie wątroby oraz zwiększa wrażliwość na insulinę [23]. W Japonii przeprowadzono badania z zastosowaniem OCA w dawce 10 mg, 20 mg i 40 mg u chorych z NASH, ale bez marskości wątroby. Wstępne wyniki badań wskazują, że u chorych leczonych tym lekiem w dawce 40 mg nastąpiła istotna poprawa w badaniu histologicznym wątroby. Należy oczekiwać kolejnych wyników tego badania [24].

Obecnie rozpoczęto badanie REGENERATE, w którym wzięło udział 2 tysięcy chorych z NASH z zaawansowanymi zmianami zwłóknieniowymi w wątrobie. Na wyniki jednak musimy poczekać i to kilka lat.

Podejmowano próby leczenia chorych na cukrzycę typu 2 agonistami PPAR- γ (muraglitzar, tezaglitzar, repaglitzar). Wszystkie te leki nie zostały jednak zaakceptowane do leczenia ze względu na wzrost liczby incydentów sercowo-naczyniowych oraz zwiększenie masy ciała i retencji wody w organizmie, jakie powodowały. Obecnie testowany jest lek o nazwie elafibranor. Po 4 tygodniach jego stosowania stwierdzono redukcję stężenia glukozy na czczo, obniżenie insulinooporności (na podstawie *homeostatic model assessment for insulin resistance* – HOMA-IR) oraz stężenia fruktozaminy u otyłych chorych z *prediabetes* [25]. W innym badaniu potwierdzono, że lek ten powoduje poprawę insulino-wrażliwości wątrobowej i obwodowej u otyłych osób [26]. Ponadto przeprowadzono badanie GOLDEN, w którym porównano efekt stosowania elafibranolu z placebo u chorych z NASH. U chorych stosujących ten lek stwierdzono redukcję aktywności

enzymów wątrobowych, stężenia lipidów i glukozy oraz markerów stanu zapalnego [27]. Obecnie trwają przygotowania do rozpoczęcia badania RESOLVE-IT z zastosowaniem elafibranolu u chorych z zaawansowanym stłuszczeniem wątroby.

Pioglitazon nie jest selektywnym agonistą receptora PPAR- γ . Takim lekiem jest natomiast INT131. Jest on obecnie przygotowywany do stosowania u chorych na cukrzycę typu 2. INT131 powoduje, podobnie jak pioglitazon, redukcję hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), nie przyczyniając się jednocześnie do gromadzenia płynów w organizmie i zwiększenia masy ciała [28]. Na razie nie przeprowadzono badań nad jego wpływem na przebieg NASH.

Semaglutyd jest nowym agonistą GLP-1. Jego efektywność w zmniejszaniu stężenia HbA_{1c} u chorych na cukrzycę typu 2 jest podobna do liraglutylu stosowanego w dawce 1,2–1,8 mg/dobę [29]. Stosowanie tego leku 1 raz w tygodniu przez 10 tygodni spowodowało redukcję zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów niezakończonych zgonem oraz udarów niezakończonych zgonem u chorych na cukrzycę typu 2 w porównaniu z placebo (badanie SUSTAIN-6) [30]. Badanie III fazy z zastosowaniem semaglutylu u chorych z NASH rozpoczęto w 2016 r.

SGLT1 jest transporterem odpowiedzialnym za absorpcję glukozy i galaktozy w przewodzie pokarmowym. Sotagliflozyna (LX 4211) to pierwszy lek blokujący receptor zarówno SGLT1, jak i SGLT2. Poprawia wyrównanie glikemii u chorych na cukrzycę typu 2. Powoduje wzrost stężenia GLP-1 i peptydu YY (hormonu hamującego apetyt) [31]. Sotagliflozyna w zależności od dawki zmniejsza stężenie HbA_{1c}, powoduje redukcję masy ciała, a także ciśnienia tętniczego skurczowego u chorych na cukrzycę typu 2 nieskutecznie leczonych metforminą [32]. Czy sotagliflozyna będzie lekiem lepszym niż inhibitory SGLT2? Okaze się w przyszłości.

Czynnik wzrostu fibroblastów 21 (*fibroblast growth factor 21* – FGF21) jest hepatokiną zbudowaną ze 181 aminokwasów i syntetyzowaną w wątrobie. FGF21 bierze udział w regulacji gospodarki glukozowej w wątrobie i białej tkance tłuszczowej. Poziom FGF21 jest podwyższony u chorych z NAFLD. Okazuje się, że odgrywa on rolę protekcyjną w progresji NAFLD [33]. W grupie otyłych chorych na cukrzycę typu 2 FGF21 poprawiał profil lipidowy, prowadził do redukcji masy ciała, redukcji stężenia insuliny oraz do wzrostu poziomu adiponektyny [34]. Obecnie trwają badania nad zastosowaniem FGF21 w leczeniu chorych z NASH.

N611-282 jest rekombinowanym wariantem FGF19. Powoduje zmniejszenie syntezy kwasów żółciowych w wątrobie i glukoneogenezy. U myszy z NASH lek ten

redukował aktywność ALAT oraz zmniejszał ilość tłuszczu gromadzonego w wątrobie. Obecnie trwają badania II fazy nad zastosowaniem N611-282 u chorych na cukrzycę typu 2.

TERAPIA ŁĄCZONA PRZECIWCUKRZYCOWA STOSOWANA U CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 2 Z NIEALKOHOLOWYM STŁUSZCZENIOWYM ZAPALENIEM WĄTROBY

Patogeneza NAFLD/NASH jest procesem złożonym, w którym bierze udział wiele czynników. Łączona terapia przeciwcukrzycowa może wywoływać nowe, bardziej korzystne efekty terapeutyczne.

Hiperglukagonemia odgrywa istotną rolę w patogenezie NAFLD/NASH. Inhibitory SGLT2 powodujące wzrost stężenia glukagonu mogą prowadzić do istotnej poprawy u chorych z NASH/NAFLD. W tym zakresie amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) zaaprobowała Invokamet (lek kombinowany zawierający inhibitor SGLT2 – kanagliflozynę – w połączeniu z metforminą). Lek ten w istotnie większym stopniu obniża glikemię w porównaniu z innymi lekami [35].

Kombinacja pioglitazonu z inhibitorami SGLT2 zmniejsza z kolei ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2 [36]. Do dzisiaj niewiele wiadomo jednak, czy terapia kombinowana przeciwcukrzycowa korzystnie oddziałuje na NAFLD/NASH u chorych na cukrzycę typu 2.

PODSUMOWANIE

Obecnie pojawiły się nowe możliwości terapeutyczne NASH/NAFLD u chorych na cukrzycę typu 2. Okazuje się, że nowe leki przeciwcukrzycowe stosowane w tej grupie chorych mają na to duży wpływ. Wśród tych grup leków na pierwszym miejscu należy wymienić agonistów GLP-1 oraz inhibitory SGLT2, których zastosowanie u chorych na cukrzycę typu 2 z NAFLD/NASH powoduje zmniejszenie wartości HbA_{1c}, redukcję masy ciała, ryzyka wystąpienia hipoglikemii oraz brak wzrostu liczby powikłań sercowo-naczyniowych. W przyszłości autorzy kolejnych badań będą usiłowali ustalić, czy stosowanie leków przeciwcukrzycowych korzystnie wpływa na zmiany histologiczne w wątrobie, ryzyko rozwoju HCC czy śmiertelność związaną z zaawansowaną chorobą wątroby.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Armstrong MJ, Adams LA, Canabay A, et al. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 59: 1174-97.
2. Brol F, Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver Int* 2015; 35: 2139-46.
3. Lomonaco R, Sunny NE, Bril F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: current issues and novel treatment approaches. *Drugs* 2013; 73: 1-14.
4. Koliaki C, Szendroedi J, Jelenik T, et al. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver or steatohepatitis. *Cell Metab* 2015; 21: 739-46.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. *Diabetologia* 2015; 58: 429-42.
6. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 172-82.
7. Oseini AM, Sanyal AJ. Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver Int* 2017; 37 (Suppl. 1): 97-103.
8. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675-85.
9. Belford R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2014; 355: 2297-307.
10. Gastaldelli A, Harrison S, Belfort-Aguilar R, et al. Pioglitazone in the treatment of NASH: the role of adiponectin. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 769-75.
11. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1176-84.
12. Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes with elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD programme. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 234-42.
13. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387: 679-90.
14. Barb D, Portillo-Sanchez P, Cusi K. Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2016; 65: 1183-95.
15. Cuthbertson DJ, Irwin A, Gardner CJ, et al. Improved glycaemia correlates with liver fat reduction in obese, type 2 diabetes, patients given glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. *PLoS One* 2012; 7: e50117.
16. Fakuwara T, Hyogo H, Ochi H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 323-8.
17. Iwasaki T, Yoneda M, Inamori M, et al. Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 2103-5.
18. Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1578-85.
19. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28.
20. Hayashizaki-Someya Y, Kurosaki E, Takasu T, et al. Ipragliflozin, an SGLT2 inhibitor, exhibits a prophylactic effect on hepatic

- steatosis and fibrosis induced by cholina-deficient L-amino acid-defined diet in rats. *Eur J Pharmacol* 2015; 754: 19-24.
21. Lavalle-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomized trial. *Diabetologia* 2013; 56: 2582-92.
 22. Leiter LA, Frost T, Polidori D, et al. Effect of canagliflozin on liver function tests in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2016; 42: 25-32.
 23. Itoh N, Nakayama Y, Konishi M. Roles of FGFs as paracrine or endocrine signals in liver development, health and disease. *Front Cell Dev Biol* 2016; 4: 30.
 24. Sumida Y, Seko Y, Yoneda M. Novel antidiabetic medications for nonalcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res* 2017; 47: 266-80.
 25. Gaich G, Chien JY, Fu H, et al. The effect of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. *Cell Metab* 2013; 18: 333-40.
 26. Rosenstock J, Chuck L, Gonzalez-Ortiz M, et al. Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin versus each component as monotherapy for drug-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39: 353-62.
 27. DeFronzo RA, Chilton R, Norton L, et al. Revitalization of pioglitazone: the optimum agent to be combined with a sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 454-62.
 28. Cariou B, Zair Y, Staels B, et al. Effects of the new dual PPAR-gamma/delta agonist GFT505 on lipid and glucose homeostasis in abdominally obese patients with combined dyslipidemia or impaired glucose metabolism. *Diabetes Care* 2011; 34: 2008-14.
 29. Cariou B, Hanf R, Lambert-Porcheron S, et al. Dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist GFT505 improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in abdominally obese subjects. *Diabetes Care* 2013; 36: 2923-30.
 30. Gelhorn HL, Poon JL, Davies EW, et al. Evaluating preferences for profiles of GLP-1 receptor agonists among injection-naïve type 2 diabetes patients in the UK. *Patient Prefer Adherence* 2015; 9: 1611-22.
 31. Gelhorn HL, Bacci ED, Poon JL, et al. Evaluating preferences for profiles of glucagon-like peptide-1 receptor agonists among injection-naïve type 2 diabetes patients in Japan. *Patient Prefer Adherence* 2016; 10: 1337-48.
 32. Matfin G, Van Brunt K, Zimmenmann AG, et al. Safety and effective use of the once weekly dulaglutide single-dose pen in injection-naïve patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9: 1071-9.
 33. Kern M, Kloting N, Mark M, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves insulin sensitivity in db/db mice both as monotherapy and in combination with linagliptin. *Metabolism* 2016; 65: 114-23.
 34. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 2014; 124: 509-14.
 35. Kaneto H, Obata A, Kimura T, et al. Beneficial effects of SGLT2 inhibitors for preservation of pancreatic beta-cell function and reduction of insulin resistance. *J Diabetes* 2017; 9: 219-25.
 36. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. *Eur J Pharmacol* 2013; 715: 246-55.

PRACA POGLĄDOWA

Odrębności pediatryczne niealkoholowej choroby stłuszczeniowej wątroby

Pediatric differences of non-alcoholic fatty liver disease

Dariusz M. Lebensztejn

Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej,
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

ADRES DO KORESPONDENCJI: prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Lebensztejn, Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok, e-mail: lebensztejn@hoga.pl

STRESZCZENIE

Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby (NAFLD) jest obecnie uważana za główną przyczynę przewlekłej choroby wątroby u dzieci. Schorzenie może przybierać różne postaci patologii tego narządu – izolowane stłuszczenie wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH), marskość i niewydolność narządu. Jest uznawana za hepatologiczną manifestację zespołu metabolicznego. Złotym standardem w diagnostyce i prognozowaniu przebiegu choroby jest wciąż biopsja wątroby, jednak prowadzone są badania nad nieinwazyjnymi metodami diagnostycznymi. Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby u dzieci ma inny obraz morfologiczny niż u osób dorosłych. Podstawowymi i najbardziej skutecznymi metodami leczenia choroby u dzieci są redukcja masy ciała i modyfikacja trybu życia, a leczenie farmakologiczne jest wciąż na etapie badań naukowych.

SŁOWA KLUCZOWE: niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, dzieci.

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the main cause of chronic liver disease in children. The NAFLD ranges from a simple liver steatosis to steatohepatitis (NASH), that may progress to fibrosis, cirrhosis and end-stage liver disease. The NAFLD is now believed to be the liver presentation of the metabolic syndrome. The gold standard for diagnosis and prognosis of pediatric NAFLD is still liver biopsy but ongoing studies try to identify noninvasive methods. Pediatric NAFLD has a different histologic presentation than adult NAFLD. Weight reduction and changes in lifestyle remain the front-line and most effective therapeutic options in children. Pharmacological treatment is still under evaluation.

KEY WORDS: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, children.

DEFINICJA

Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) jest obecnie najczęstszym schorzeniem wątroby zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Morfologicznie stłuszczenie wątroby określa się jako występowanie nacieku tłuszczowego obejmującego ponad 5% hepatocytów. Choroba może przybierać różne postaci patologii tego narządu: izolowane stłuszczenie wątroby (*fatty liver, simple steatosis*), niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH), marskość i nowotwory wątroby (*hepatocarcinoma* – HCC) [1]. W piśmiennictwie znajdują się opisy dzieci,

które zostały poddane przeszczepieniu wątroby z powodu NAFLD [2].

Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby jest uznawana za wątrobową manifestację zespołu metabolicznego. Rozwój i progresja choroby są ściśle związane z obecnością poszczególnych składowych zespołu metabolicznego, takich jak otyłość trzewna, insulinooporność, dyslipidemia czy zaburzenia sercowo-naczyniowe. Potwierdzono, że u ok. 90% dzieci z NAFLD stwierdza się przynajmniej jedną cechę zespołu metabolicznego, a u 1/3 chorych można rozpoznać zespół metaboliczny [3–6]. Należy jednak zaznaczyć, że rozpoznanie zespołu metabolicznego u dzieci jest inne niż u dorosłych. Według *International Diabe-*

tes Federation (IDF) zespołu metabolicznego nie należy rozpoznawać do 10. roku życia. Między 10. a 16. rokiem życia obowiązują kryteria pediatryczne oparte na ocenie poszczególnych parametrów w siatkach centylowych, natomiast od 16. roku życia – kryteria diagnostyczne dla dorosłych [7].

EPIDEMIOLOGIA

Po raz pierwszy NAFLD u dzieci została opisana w 1983 r. przez Morana i wsp. [8]. Podobnie jak u dorosłych, częstość występowania schorzenia wzrasta wraz z narastaniem epidemii otyłości. Należy jednak pamiętać, że schorzenie można również stwierdzić u chorych z prawidłową masą ciała [9]. Częstość występowania tej choroby wątroby u dzieci nie jest dokładnie oszacowana. Najbardziej wiarygodne dane epidemiologiczne pochodzą z badań autopsyjnych u dzieci, które zginęły w wypadkach w Stanach Zjednoczonych. Stłuszczenie wątroby potwierdzono u ok. 10% badanych, a jego częstość wzrastała od ok. 1% u dzieci w wieku 2–4 lat do ponad 17% u młodzieży w wieku 15–19 lat [10]. Dane oparte na ocenie markerów zastępczych NAFLD [aktywność aminotransferazy alaninowej (ALAT), stłuszczenie narządu w badaniu ultrasonograficznym (USG)] wykazały podwyższoną aktywność ALAT od 8% (u dzieci) do 42% (u osób otyłych). Obecność stłuszczenia wątroby w badaniu USG oszacowano na 1,7–77% [11]. Ze zbiorczych danych wynika, że występowanie NAFLD u dzieci wynosi 3–11% [12, 13]. Na uwagę zasługuje jednak fakt, że wyniki badań i dane epidemiologiczne dotyczące dzieci mogą być bardziej wiarygodne niż u osób dorosłych, gdyż w populacji dziecięcej stwierdza się mniej tzw. czynników zakłócających (*confounding factors*), tj. współistnienie innych schorzeń, stosowanie leków i używek, a choroba jest zwykle mniej zaawansowana.

DIAGNOSTYKA

W celu ustalenia ostatecznego i pewnego rozpoznania NAFLD (zwłaszcza NASH) oraz oceny zaawansowania procesu chorobowego należy wykonać biopsję wątroby. Jest to zawsze procedura inwazyjna, która może się wiązać z ryzykiem wystąpienia powikłań, a wynik badania patomorfologicznego wątroby zwykle nie zmienia postępowania terapeutycznego. Dlatego też biopsję wątroby w diagnostyce NAFLD określa się obecnie jako „niedoskonały złoty standard” (*imperfect gold standard*) [14]. Według zaleceń Komitetu Hepatologicznego Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition – ESPGHAN*) badanie morfologiczne pobranego bioptatu wątroby nie jest proponowane jako

badanie skriningowe, lecz powinno się je wykonać u dzieci w celu definitywnego rozpoznania NAFLD. Wykonanie biopsji wątroby jest wskazane do wykluczenia innych schorzeń tego narządu, gdy podejrzewa się zaawansowany proces chorobowy (włóknienie, marskość) przed rozpoczęciem terapii farmakologicznej lub bariatrycznej, a także w ramach prowadzonych badań klinicznych [15].

W praktyce klinicznej rozpoznanie NAFLD u dzieci najczęściej opiera się na stwierdzeniu podwyższonej aktywności aminotransferaz w surowicy i jednoczesnym stwierdzeniu cech stłuszczenia narządu w badaniach obrazowych, a także po wykluczeniu innych przyczyn stłuszczenia wątroby. Lista chorób niezbędnych do wykluczenia u dzieci jest inna niż u dorosłych i ściśle zależy od wieku dziecka. U dzieci do lat 3 NAFLD występuje bardzo rzadko, a przyczyny stłuszczenia wątroby należy poszukiwać wśród wrodzonych wad metabolizmu. U dzieci w wieku 3–10 lat w diagnostyce stłuszczenia wątroby powinno się uwzględnić także wybrane choroby metaboliczne (np. chorobę Wilsona, wrodzony niedobór α 1-antyproteazy), mukowiscydozę, celiakię, autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, uszkodzenia polekowe (*drug-induced liver injury* – DILI). W tej grupie wiekowej rozpoznaje się już NAFLD. Po 10. roku życia NAFLD jest najczęstszą przyczyną stłuszczenia i przewlekłej choroby wątroby, lecz nadal należy wykluczyć wybrane choroby metaboliczne (np. chorobę Wilsona, wrodzony niedobór α 1-antyproteazy), mukowiscydozę, celiakię, autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, uszkodzenia polekowe i przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) [16].

Dotychczas opracowano kilka półilościowych skal numerycznych służących głównie ocenie nasilenia aktywności zapalnej (*grading*) i zaawansowania włóknienia (*staging*). W 2005 r. Kleiner i wsp. [17] opracowali zasady półilościowej klasyfikacji morfologicznej NAFLD, którą stosuje się także u dzieci. Całkowita wartość indeksu aktywności (*NAFLD Activity Score* – NAS) jest sumą punktów stopnia stłuszczenia, zapalenia płacikowego i zwyrodnienia balonowatego hepatocytów i mieści się w przedziale 0–8 pkt. Wartość NAS 5–8 pkt potwierdza rozpoznanie NASH, natomiast NAS \leq 2 pkt wyklucza to rozpoznanie. Wartości NAS wynoszące 3 lub 4 pkt stanowią wartość graniczną (*borderline NASH*) (tab. 1).

Schwimmer i wsp. [18] opracowali kryteria histologiczne niezbędne do rozpoznania NASH u dzieci, które różnią się od klasyfikacji obowiązującej u osób dorosłych. Wyróżnili dwa morfologiczne typy tego schorzenia. Typ I charakteryzuje się obecnością stłuszczenia, zwyrodnienia balonowatego hepatocytów i włóknienia okołozatokowego wątroby, a w typie II

TABELA 1. Stopień stłuszczenia, aktywności zapalnej i zwyrodnienia balonowatego hepatocytów (NAFLD Activity Score – NAS) i stopień zaawansowania włóknienia (staging) wg Kleinera i wsp. [17]

Cecha	Punkcja	Rozległość zmian
stłuszczenie	0	< 5%
	1	5–33%
	2	33–66%
	3	> 66%
zapalenie płacikowe	0	brak ognisk
	1	< 2 ognisk/200x
	2	2–4 ognisk/200x
	3	> 4 ognisk/200x
zwyrodnienie balonowate hepatocytów	0	brak
	1	kilka hepatocytów
	2	wiele hepatocytów lub dominujące zwyrodnienie
włóknienie	0	brak
	1	okołozatokowe lub okołowrotne
	1A	łagodne, strefa 3, okołozatokowe
	1B	umiarkowane, strefa 3, okołozatokowe
	1C	wrotne lub okołowrotne
	2	okołozatokowe i wrotne lub okołowrotne
	3	włóknienie mostkujące
	4	marskość

(występującym częściej u dzieci), oprócz stłuszczenia, stwierdza się zapalenie i włóknienie wrotne. Typ I NASH występuje częściej u dzieci rasy białej, natomiast typ II – u dzieci rasy żółtej, a także częściej u chłopców. Typ II NASH predysponuje do rozwoju zaawansowanego procesu włóknienia wątroby. Tego typu podział nie jest stosowany u dorosłych. Przyczyny tej odrębności wiekowej nie są znane. Według Świdarskiej-Syn i wsp. [19] przyczyną jest odmienny szlak sygnałowy Hedgehog u dzieci w wieku przedpokwitaniowym.

Trudności w klasyfikacji pacjentów pediatrycznych (ok. 50% badanych bioptatów spełniało kryteria *borderline NASH*) spowodowały modyfikację półilościowej skali Kleinera. Alkhour i wsp. [20] w 2012 r. opracowali drugą półilościową skalę morfologiczną, która obecnie jest zalecana w diagnostyce NAFLD u dzieci. Skala PNHS (*Pediatric NAFLD Histological Score*) wyliczana przy użyciu wzoru matematycznego uwzględnia nasilenie stłuszczenia wątroby, zwyrodnienia balonowatego hepatocytów, zapalenia płacikowego i wrotnego. Niektórzy autorzy ponadto sugerują, że w materiale bioptycznym pediatrycznym rzadziej niż u dorosłych stwierdza się zwyrodnienie balonowate hepatocytów oraz obecność ciałek Mallory'ego-Denka [6, 21, 22].

Ze względu na inwazyjność biopsji wątroby, podobnie jak u dorosłych, poszukiwane są nieinwazyjne metody służące ocenie stopnia i progresji włóknienia wątroby w przebiegu NAFLD. Specjalnie dla populacji dziecięcej opracowano skalę PNFI (*The Pediatric NAFLD Fibrosis Index*), w której uwzględnia się wiek dziecka, obwód talii i stężenie triacylogliceroli w surowicy. Wskaźnik charakteryzuje się dobrą dodatnią wartością predykcyjną, lecz ujemna wartość predykcyjna jest niezadowalająca [23]. W rozpoznawaniu zaawansowania włóknienia wątroby u dzieci wykorzystuje się też ocenę poszczególnych elementów macierzy pozakomórkowej czy też markerów apoptozy. Zachęcające wyniki dotyczą panelu ELF (*enhanced liver fibrosis*), w którego skład wchodzi *N*-końcowy propeptyd kolagenu typu III, tkankowy inhibitor metaloproteinazy 1 i kwas hialuronowy [24], oraz łącznego oznaczania kwasu hialuronowego i markera apoptozy – cytokeratyny 18 [25]. Dalsze badania i walidacja są niezbędne do rekomendacji powyższych badań w praktyce klinicznej.

Ostatecznej walidacji u dzieci wymaga też zastosowanie elastografii zarówno do oceny progresji choroby (włóknienie) [26], jak i nasilenia stłuszczenia (funkcja CAP) [27], podobnie jak surowicznych biomarkerów stłuszczenia tego narządu [28, 29].

LECZENIE

Rozpoznanie NAFLD u dzieci nie tylko wiąże się z możliwością progresji choroby do NASH, marskości i niewydolności wątroby, lecz także może prowadzić do zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Dlatego też wczesne leczenie jest w pełni uzasadnione. Podstawowym elementem terapii NAFLD u dzieci jest modyfikacja stylu życia prowadząca do redukcji masy ciała (interwencja dietetyczna, wysiłek fizyczny). Zaleca się redukcję masy ciała o 1–2 kg miesięcznie u dzieci starszych i utrzymanie stałej masy ciała u dzieci młodszych. Leczenie farmakologiczne powinno być rozważone u dzieci, u których próba redukcji masy ciała się nie powiodła, z szybką progresją choroby (włóknieniem) i u których nie stwierdza się modyfikowalnych czynników ryzyka wystąpienia NAFLD [11]. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych dotyczących terapii NAFLD u dzieci nie upoważniają do rutynowego zalecania leczenia farmakologicznego. Nie wydaje się, aby zastosowanie obecnie leków hipolipemizujących, tiazolidinedionów, kwasu ursodeoksycholowego czy antyoksydantów stało się przełomem w terapii NAFLD u dzieci [30, 31]. Pojedyncze badania sugerują potencjalną skuteczność probiotyków [32] i kwasów omega 3 [33]. W niektórych przypadkach korzyść może przynieść leczenie bariatryczne [34].

KONFLIKT INTERESÓW

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow up study for up to 20 years. *Gut* 2009; 58: 1538-44.
- Jankowska I, Socha P, Pawłowska J, et al. Recurrence of non-alcoholic steatohepatitis after liver transplantation in a 13-yr-old boy. *Pediatr Transplant* 2007; 11: 796-8.
- Alisi A, Cianfrani S, Manco M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents: pathogenetic role of genetic background and intrauterine environment. *Ann Med* 2012; 44: 29-40.
- Boyras M, Hatipoglu N, Sari E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and the relationship between metabolic syndrome criteria. *Obes Res Clin Pract* 2014; 8: e356-63.
- Pacifico L, Nobili V, Anania C, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3082-91.
- Temple JL, Cordero P, Li J, et al. A guide to non-alcoholic fatty liver disease in childhood and adolescence. *Int J Mol Sci* 2016; 17: E947.
- Zimmet P, Alberti K, George MM, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 299-306.
- Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, Greene HL. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 374-7.
- Honda Y, Yoneda M, Kessoku T, et al. Characteristics on non-obese non-alcoholic fatty liver disease. Effect of genetic and environmental factors. *Hepatol Res* 2016; 46: 1011-8.
- Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118: 1388-93.
- Jańczyk W, Lebensztein D, Socha P. Niealkoholowa choroba tłuszczyczeniowa wątroby. W: *Gastroenterologia dziecięca – podręcznik do specjalizacji*. Socha P, Lebensztein D, Kamińska D (red.). Media-Press Warszawa 2016; 338-41.
- Welsh JA, Karpen S, Vos MB. Increasing prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *J Pediatr* 2013; 162: 496-500.
- Giorgio V, Prono F, Graziano F, Nobili V. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC Pediatr* 2013; 13: 40.
- Della Corte C, Vajro P, Socha P, Nobili V. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Recent advances. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38: 419-22.
- Dezsofi A, Baumann U, Dhawan A, et al. Liver biopsy in children. Position paper of ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 408-20.
- Vajro P, Lenta S, Socha P, et al. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 700-13.
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-21.
- Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 641-9.
- Swiderska-Syn M, Suzuki A, Guy CD, et al. Hedgehog pathway and pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013; 57: 1814-25.
- Alkhoufi N, De Vito R, Alisi A, et al. Development and validation of a new histological score for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2012; 57: 1312-8.
- Berardis S, Sokal E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: an increasing public health issue. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 131-9.
- Holterman AX, Guzman G, Fantuzzi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese adolescent and adult patients. *Obesity* 2013; 21: 591-7.
- Nobili V, Alisi A, Vania A, et al. The pediatric NAFLD fibrosis index: a predictor of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med* 2009; 7: 21.
- Nobili V, Parkes J, Bottazzo G, et al. Performance of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 160-7.
- Lebensztein D, Wierzbicka A, Socha P, et al. Cytokeratin-18 and hyaluronic acid levels predict liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Biochim Pol* 2011; 58: 263-6.
- Alkhoufi N, Sedki E, Alisi A, et al. Combined paediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease. *Liver Int* 2013; 33: 79-85.
- Desai NK, Harney S, Raza R, et al. Comparison of controlled attenuation parameter and liver biopsy to assess hepatic steatosis in pediatric patients. *J Pediatr* 2016; 173: 160-4.
- Klusek-Oksiuta, Bialokoz-Kalinowska, Tarasow E, et al. Cholesterol as a novel noninvasive serum marker of intrahepatic lipid content in obese children. *Ital J Pediatr* 2014; 40: 84.

29. Romanowska A, Lebensztejn D, Skiba E, et al. Retinol binding protein-4 as a serum biomarker of intrahepatic lipid content in obese children – preliminary report. *Acta Biochim Pol* 2011; 58: 35-8.
30. Socha P, Horvath A, Vajro P, et al. Systematic review: pharmacological interventions for non-alcoholic fatty liver disease in adults and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 587-96.
31. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 1659-68.
32. Alisi A, Bedogni G, Baviera G, et al. Randomised clinical trial. The beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1276-85.
33. Janczyk W, Lebensztejn D, Wierzbicka-Rucińska A, et al. Omega-3 fatty acids therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2015; 166: 1358-63.
34. Nobili V, Vajro P, Dezsöfi A, et al. Indication and limitation of bariatric intervention in severely obese children and adolescents with and without nonalcoholic steatohepatitis. ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 550-61.

PRACA POGLĄDOWA

Hipobetalipoproteinemia i abetalipoproteinemia a stłuszczenie wątroby

Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia, and hepatic steatosis

Hanna Kwiendacz¹, Katarzyna Nabrdalik¹,
Michał Kukła²

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii
w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
²Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet
Medyczny w Katowicach

ADRES DO KORESPONDENCJI: Hanna Kwiendacz, Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. 3 Maja 13-15, 41-800 Zabrze, tel. +48 32 370 44 15, e-mail: hanna.kwiendacz@gmail.com

STRESZCZENIE

Abetalipoproteinemia i homozygotyczna hipobetalipoproteinemia są rzadkimi chorobami genetycznymi charakteryzującymi się nieprawidłowym tworzeniem i sekrecją apolipoprotein zawierających apoproteiny B, tj. chylomikronów, lipoprotein o bardzo małej gęstości oraz lipoprotein o małej gęstości, co skutkuje hipocholesterolemią oraz zaburzeniami wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. W rozmazie krwi obwodowej występują akantocyty, co może skutkować niedokrwistością normocytarną. U nieleczonych pacjentów dochodzi do zaburzeń neurologicznych (ataksja, dysmetria, zaburzenia czucia głębokiego, nieprawidłowe odruchy głębokie) i okulistycznych (zwyrodnienie barwnikowe siatkówki) oraz hepatologicznych w postaci stłuszczenia wątroby. W leczeniu stosuje się restrykcyjną dietę niskotłuszczową oraz doustną wysokodawkową suplementację witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach. Postać heterozygotyczna hipobetalipoproteinemii jest zazwyczaj bezobjawowa i rutynowo nie wymaga leczenia, występuje z częstością 1 : 3000 osób i u niektórych pacjentów skutkuje stłuszczeniem wątroby.

SŁOWA KLUCZOWE: hipobetalipoproteinemia, abetalipoproteinemia, akantocytoza, apolipoproteina B, stłuszczenie wątroby.

ABSTRACT

Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia are rare inherited disorders characterized by improper production and secretion of apolipoproteins containing apoproteins B, i.e. chylomicrons, very low density lipoproteins and low density lipoproteins, which causes low plasma cholesterol level and fat malabsorption. Acanthocytes are seen on blood smear, which may lead to anaemia. Many of the signs and symptoms result from a severe vitamin deficiency, especially vitamin E deficiency, which typically results in eye problems with degeneration of the spinocerebellar and dorsal column tracts. There are also hepatological manifestations of the disease, mainly fatty liver. Treatment normally consists of rigorous dieting, involving massive amounts of vitamin E. Heterozygous hypobetalipoproteinemia, which affects approximately one in 3000 people, is mainly asymptomatic, no specific treatment is indicated but in some patients may cause fatty liver.

KEY WORDS: hypobetalipoproteinemia, abetalipoproteinemia, acanthocytosis, apolipoprotein B, hepatic steatosis.

METABOLIZM LIPOPROTEIN

Zarówno cholesterol, jak i triglicerydy są słabo rozpuszczalne w osoczu, dlatego muszą być transportowane w formie wielkocząsteczkowych kompleksów, tzw. lipoprotein. Składają się one z hydrofobowego rdzenia lipidowego zawierającego triglicerydy i estry cholesterolu oraz ze stanowiących polarną powłokę

fosfolipidów wolnego cholesterolu i białek [1]. Transport lipoprotein w organizmie człowieka odbywa się poprzez tzw. szklaki egzogenne (z jelit do wątroby) oraz endogenne (przenoszenie lipidów pomiędzy tkankami). Na podstawie wielkości i zawartości lipidów lipoproteiny podzielono na sześć klas, do których należą charakteryzujące się dużą zawartością triglicerydów: chylomikrony, remnanty chylomikronów i lipoproteiny

o bardzo małej gęstości (*very low density lipoprotein* – VLDL), oraz cechujące się dużą zawartością cholesterolu: lipoproteiny o pośredniej gęstości (*intermediate density lipoprotein* – IDL), lipoproteiny o małej gęstości (*low density lipoprotein* – LDL) i lipoproteiny o dużej gęstości (*high density lipoprotein* – HDL) [2]. Tworzące polarną powłokę białka tzw. apoproteiny, odpowiadające za wiązanie lipidów, podzielono na pięć klas (klasa A–E). Apoproteina B występuje w dwóch formach: drobnocząsteczkowej ApoB-48 uczestniczącej w transporcie systemem egzogennym oraz wielkocząsteczkowej ApoB-100 biorącej udział w endogennym transporcie lipidów [3].

Egzogenny transport lipidów odbywa się za pomocą chylomikronów, które odpowiadają za transport lipidów dostarczanych drogą pokarmową. Powstają one w błonie śluzowej jelit podczas wchłaniania produktów trawienia tłuszczów. Pod wpływem występującej na powierzchni śródbłonna naczyń włosowatych lipazy lipoproteinowej zawarte w chylomikronach triglicerydy są rozkładane do wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu, by w tej formie wniknąć do adipocytów. Pozbawione triglicerydów chylomikrony, tzw. remnanty chylomikronów, transportowane są następnie do wątroby, gdzie ulegają lizosomalnej degradacji. W endogennym układzie transportowym biorą udział VLDL, IDL, LDL oraz HDL. Lipoproteiny o bardzo małej gęstości transportują do tkanek pozawątrobowych triglicerydy powstałe w wątrobie z kwasów tłuszczowych i węglowodanów. W następstwie działania lipazy lipoproteinowej, usuwającej większość triglicerydów z VLDL, powstają IDL, które oddają fosfolipidy i wychwytyują powstające w obrębie HDL estry cholesterolu. Część IDL wychwytywana jest w wątrobie, gdzie po utracie triglicerydów i białek przekształca się w LDL. Cholesterol, składnik błon komórkowych i substrat syntezy hormonów steroidowych, dostarczany jest za pomocą LDL do tkanek docelowych. W wątrobie oraz w większości tkanek pozawątrobowych wychwyt LDL odbywa się w mechanizmie receptorowym. Wychwyt ten jest inicjowany przez apoproteiny B-100 oraz E, natomiast funkcji tej nie pełnią apoproteiny B-48. Frakcja HDL wychwytuje nadmiar cholesterolu i odpowiada za jego transport do wątroby, gdzie zostaje on wydalony z żółcią [2].

ABETALIPOPROTEINEMIA I HOMOZYGOTYCZNA HIPOBETALIPOPROTEINEMIA

Abetalipoproteinemia (*abetalipoproteinemia* – ABL) i homozygotyczna hipobetalipoproteinemia (*homozygous hypobetalipoproteinemia* – HHBL) to rzadkie choroby metaboliczne uwarunkowane genetycznie,

charakteryzujące się nieprawidłowym tworzeniem i sekrecją apolipoprotein zawierających apoproteiny B. W konsekwencji dochodzi do hipocholesterolemii i niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, a w przypadku braku podjęcia leczenia do powikłań neurologicznych, okulistycznych i hepatologicznych.

Abetalipoproteinemia dziedziczona autosomalnie recesywnie jest następstwem mutacji genu kodującego białko MTP (*microsomal triglyceride transfer protein*) [7], znajdującego się na chromosomie 4q22-24. Schorzenie to występuje z częstością < 1 : 1 000 000 i opisano ponad 30 mutacji skutkujących wystąpieniem abetalipoproteinemii [4]. Po raz pierwszy choroba ta została opisana w 1950 r. przez F. Bassena i A. Kornzweiga, którzy zaobserwowali zespół objawów neurologicznych i okulistycznych (m.in. ataksję i zwyrodnienie barwnikowe siatkówki) z towarzyszącymi anomaliami budowy erytrocytów u pacjentki w wieku 18 lat, której rodzice byli kuzynami pierwszego stopnia. Wspólne występowanie wymienionych objawów nazwano zespołem Bassena-Kornzweiga [5]. W 1958 r. R. Jampel i H. Falls zwrócili uwagę na małe osoczowe stężenie cholesterolu u pacjentów z zespołem Bassena-Kornzweiga, a w 1960 r. H. Salt zauważył brak osoczowych betalipoprotein w tej grupie pacjentów, co doprowadziło do zmiany nazwy schorzenia na abetalipoproteinemię [6].

Hipopetalipoproteinemia dziedziczona jest autosomalnie dominująco. Postać homozygotyczna hipobetalipoproteinemii jest wywołana mutacją obu alleli w genie APOB (*apolipoprotein B*). Do tej pory opisano ponad 60 mutacji w genie APOB odpowiadających za rozwój HHBL [7, 8]. Mutacja w genie MTP i mutacja w genie APOB mają takie same skutki kliniczne, powodują bardzo małe osoczowe stężenie triglicerydów i cholesterolu (< 30 mg/dl) oraz całkowity brak lipoprotein zawierających apoproteiny B, tj. chylomikronów, LDL i VLDL w osoczu. Dochodzi także do redukcji sekrecji VLDL z wątroby i gromadzenia triglicerydów w hepatocytach [9].

Zazwyczaj diagnoza ABL oraz HHBL stawiana jest w ciągu pierwszych 24 miesięcy życia. Z powodu niespecyficzności niektórych objawów może przejściowo dochodzić do rozpoznania zespołu złego wchłaniania, np. choroby trzewnej. Początkowymi objawami są tłuszczowa biegunka wywołana zaburzeniem wchłaniania lipidów oraz niedobory masy ciała i wzrostu u dzieci, a także wymioty i dyskomfort w obrębie jamy brzusznej [4, 8]. Ze względu na niedobory kwasów tłuszczowych oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach w przypadku braku postępowania terapeutycznego mogą także wystąpić inne objawy będące następstwem niedoborów witaminowych. Rozpuszczalna w tłuszczach witamina E transportowana jest we krwi

za pomocą chylomikronów, LDL i VLDL. Witamina ta jest naturalnym antyoksydantem, chroni przed peroksydacją wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, zwłaszcza w fosfolipidach błon komórkowych. Brak syntezy apoproteiny B w ABL oraz HHBL powoduje, że transport witaminy E w osoczu jest niemożliwy, a jej niedobór odpowiada za wiele z objawów chorobowych. W wyniku niedoboru witaminy E erythrocyty narażone są na uszkodzenie spowodowane powstającymi w trakcie utleniania hemoglobiny wolnymi rodnikami [10]. Innymi objawami niedoboru witaminy E mogą być m.in. uszkodzenie mięśni, pogorszenie wzroku, koncentracji czy zaburzenia płodności.

POWIKŁANIA

Zaburzenia neurologiczne w przebiegu ABL i HHBL wynikają z demielinizacji połączeń rdzeniowo-mózdkowych (*degeneratio spinocerebellaris*) i objawiają się ataksją, dysmetrią, nieprawidłowymi odruchami głębokimi i upośledzeniem czucia głębokiego [11]. Udowodniono jednak, że wczesne leczenie z suplementacją witaminą E zapobiega rozwojowi lub opóźnia wystąpienie neurologicznych powikłań ABL i HHBL [12].

Najczęściej występującym powikłaniem okulistycznym tych chorób jest zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (*retinitis pigmentosa*), które zazwyczaj początkowo manifestuje się utratą widzenia nocnego, choć u niektórych pacjentów pierwsza pojawia się utrata zdolności rozróżniania barw, a nieleczone ABL i HHBL prowadzą do ślepoty [13].

Zarówno w ABL, jak i w HHBL dochodzi do stłuszczenia wątroby i podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych w surowicy [14]. U większości pacjentów odchylenia te nie pociągają za sobą istotnych konsekwencji klinicznych, niemniej można spotkać w piśmiennictwie opisy przypadków pacjentów, u których nastąpiła progresja do włóknienia i marskości wątroby, a w konsekwencji wymagali oni przeszczepienia narządu [15].

Powikłania choroby dotyczą także krwi obwodowej, w której rozmazie można zaobserwować nieprawidłowe erythrocyty, tzw. akantocyty, co może skutkować wystąpieniem łagodnej do umiarkowanej niedokrwistości normocytarnej. Ze względu na współistnienie zaburzeń neurologicznych czasem wysuwane bywa mylnie podejrzenie neuroakantocytozy, takiej jak zespół Levine'a-Critchleya czy zespół McLeoda [16].

DIAGNOSTYKA

Podejrzenie ABL lub HHBL wysuwa się na podstawie objawów klinicznych, obecności akantocytów

w rozmazie krwi obwodowej obraz braku apolipoprotein zawierających apoproteiny B (chylomikrony, VLDL, LDL). Do pewnego ustalenia rozpoznania choroby niezbędne jest przeprowadzenie badania genetycznego. W przypadku nieoznaczalnych lub ekstremalnie małych stężeń triglicerydów, apoB oraz cholesterolu LDL pomocna bywa analiza profilu lipidowego rodziców pacjenta. Całkowicie prawidłowy profil lipidowy uzyskamy tylko u rodziców pacjenta chorującego na ABL, w przeciwieństwie do wyników lipidogramu rodziców pacjenta z HHBL, którzy są nosicielami jednego uszkodzonego allele genu APOB i charakteryzują się zazwyczaj obniżonym stężeniem cholesterolu i triglicerydów. Po rozpoznaniu choroby wskazane jest oznaczenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz kontrolne badania okulistyczne, neurologiczne i hematologiczne [17].

LECZENIE

Leczenie ABL i HHBL polega na restrykcyjnym przestrzeganiu diety niskotłuszczowej – całkowita zawartość tłuszczu w diecie nie powinna przekraczać 30% dobowego zapotrzebowania kalorycznego (preferowana wartość to 20%). Szczególnemu ograniczeniu powinny podlegać kwasy tłuszczowe o długich łańcuchach, natomiast wskazane jest spożywanie np. 1–2 łyżeczek oliwy z oliwek na dobę w celu zapewnienia adekwatnej podaży egzogennych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Konieczna jest także doustna suplementacja dużymi dawkami witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, tj. 100–300 IU/kg m.c./dobę witaminy E, 100–400 IU/kg m.c./dobę witaminy A, 800–1200 IU/dobę witaminy D oraz 5–35 mg witaminy K na tydzień [17]. Rokowanie co do przeżycia jest pomyślne tak długo, jak przestrzegane są obostrzenia dietetyczne oraz prawidłowo suplementowane witaminy. Pojawiają się jednak doniesienia o postępującej degeneracji siatkówki mimo zastosowania adekwatnej terapii [18, 19].

HETEROZYGOTYCZNA HIPOBETALIPOPROTEINEMIA

W przypadku mutacji tylko w jednym allelu genu APOB rozpoznawana jest heterozygotyczna hipobetalipoproteinemia (*hypobetalipoproteinemia* – HBL). Występuje z częstością 1 : 3000 osób [8], przebiega zazwyczaj bezobjawowo i rutynowo nie wymaga leczenia, a objawia się zmniejszonym stężeniem cholesterolu LDL i triglicerydów w surowicy, zazwyczaj oscylującym ok. 5.–10. percentyla dla wieku i płci, co stanowi podstawę diagnozy [8, 17]. Stężenie cho-

lesterolu LDL jest zazwyczaj poniżej 50 mg/dl, czas życia pacjentów jest niezmienny, a w piśmiennictwie pojawia się określenie „zespół długowieczności” ze względu na zmniejszone ryzyko wystąpienia powikłań miażdżycowych. U niektórych pacjentów opisuje się podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, jednak mechanizm tego zjawiska jest niewyjaśniony. Istnieją także opisy przypadków pacjentów z HBL, u których występowały łagodne niedobory witaminowe, stłuszczenie wątroby, niekiedy ulegające progresji w bardziej zaawansowane stadia uszkodzenia, aż do marskości z rakiem wątrobowokomórkowym włącznie. Uważa się, że w przypadku występowania podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów z hipocholesterolemią wskazane jest badanie obrazowe w celu diagnostyki w kierunku stłuszczenia i marskości wątroby oraz nadzór w kierunku raka wątrobowokomórkowego [20]. Pomimo występowania jednego prawidłowego allela genu APOB w heterozygotycznej postaci hipobetalioproteinemii, dochodzi do zmniejszenia sekrecji VLDL apoB-100 z wątroby, redukcji produkcji LDL apoB-100, zwiększonego katabolizmu VLDL oraz ekstremalnie niskiego wydzielania apoB o krótszych łańcuchach. Powyższe zaburzenia metaboliczne wywołują zmniejszenie sekrecji triglicerydów z wątroby, co skutkuje rozwojem głównej, obok niewielkiego wzrostu aktywności aminotransferaz, manifestacji klinicznej choroby, jaką jest stłuszczenie wątroby [21]. Dodatkowo sugeruje się obserwację pacjentów ze zdiagnozowaną heterozygotyczną postacią HBL pod kątem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, a w przypadku ich niedoborów doustną suplementację w dawkach pokrywających standardowe dobowe zapotrzebowanie zdrowej osoby [8]. Czynniki sprzyjającymi progresji stłuszczenia i rozwojowi włóknienia w wątrobie u pacjentów z heterozygotyczną postacią HBL są zarówno cukrzyca, jak i otyłość. Dlatego u tych chorych należy okresowo nie tylko kontrolować aktywność enzymów wątrobowych, lecz także przeprowadzać obrazową ocenę narządów jamy brzusznej [22].

PODSUMOWANIE

Abetalipoproteinemia i homozygotyczna postać hipobetalioproteinemii są rzadkimi, genetycznie uwarunkowanymi chorobami metabolicznymi, które nieleczone prowadzą do powikłań neurologicznych, okulistycznych i hepatologicznych. Ich wczesne wykrycie i zastosowanie prawidłowego leczenia w postaci diety ubogotłuszczowej i stosowania doustnej suplementacji dużymi dawkami witamin rozpuszczalnych w tłuszczach może zapobiec wystąpieniu tych powikłań, w tym progresji do zaawansowanej choroby wą-

troby. Z kolei heterozygotyczna postać hipobetalioproteinemii jest schorzeniem, które zwykle przebiega bezobjawowo i nie wymaga specyficznego leczenia, a jedynie okresowego wykonywania badań laboratoryjnych dotyczących aktywności enzymów wątrobowych oraz badania ultrasonograficznego ukierunkowanego na obrazowanie wątroby, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą i/lub otyłością.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Havel RJ, Kane JP. Introduction: structure and metabolism of plasma lipoproteins. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). McGraw-Hill, New York, NY 1995; 1841-51.
- Abumrad NA, Davidson NO. Role of the gut in lipid homeostasis. *Physiol Rev* 2012; 92: 1061-85.
- Young SG. Recent progress in understanding apolipoprotein B. *Circulation* 1990; 82: 1574-94.
- Burnett JR, Bell DA, Hooper AJ, Hegele RA. Clinical utility gene card for: abetalipoproteinaemia. *Eur J Hum Genet* 2012; 20: doi: 10.1038/ejhg.2012.30.
- Bassen FA, Kornzweig AL. Malformation of the erythrocytes in a case of atypical retinitis pigmentosa. *Blood* 1950; 5: 381-7.
- Sturman RM. The Bassen-Kornzweig syndrome: 18 years in evolution. *J Mt Sinai Hosp N Y* 1968; 35: 489-517.
- Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma ME, et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science* 1992; 258: 999-1001.
- Burnett JR, Bell DA, Hooper AJ, Hegele RA. Clinical utility gene card for: familial hypobetalioproteinaemia (APOB). *Eur J Hum Genet* 2012; 20: doi: 10.1038/ejhg.2012.85.
- Welty FK. Hypobetalioproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25: 161-8.
- Wu JH, Croft KD. Vitamin E metabolism. *Mol Aspects Med* 2007; 28: 437-52.
- Zamel R, Khan R, Pollex RL, Hegele RA. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 19.
- Hegele RA, Angel A. Arrest of neuropathy and myopathy in abetalipoproteinemia with high-dose vitamin E therapy. *Can Med Assoc J* 1985; 132: 41-4.
- Runge P, Muller DP, McAllister J, et al. Oral vitamin E supplements can prevent the retinopathy of abetalipoproteinaemia. *Br J Ophthalmol* 1986; 70: 166-73.
- Tarugi P, Averna M. Hypobetalioproteinemia: genetics, biochemistry, and clinical spectrum. *Adv Clin Chem* 2011; 54: 81-107.
- Black DD, Hay RV, Rohwer-Nutter PL, et al. Intestinal and hepatic apolipoprotein B gene expression in abetalipoproteinemia. *Gastroenterology* 1991; 101: 520-8.
- Jung HH, Danek A, Walker RH. Neuroacanthocytosis syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 68.
- Lee J, Hegele RA. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalioproteinemia: a framework for diagnosis and management. *J Inher Metab Dis* 2014; 37: 333-9.
- Bishara S, Merin S, Cooper M, et al. Combined vitamin A and E therapy prevents retinal electrophysiological deterioration in abetalipoproteinaemia. *Br J Ophthalmol* 1982; 66: 767-70.

19. Chowers I, Banin E, Merin S, et al. Long-term assessment of combined vitamin A and E treatment for the prevention of retinal degeneration in abetalipoproteinaemia and hypobetalipoproteinaemia patients. *Eye* 2001; 15: 525-30.
20. Lonardo A, Tarugi P, Ballarini G, et al. Familial heterozygous hypobetalipoproteinemia, extrahepatic primary malignancy, and hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2489-92.
21. Tanoli T, Yue P, Yablonskiy D, et al. Fatty liver in familial hypobetalipoproteinemia: roles of the APOB defects, intra-abdominal adipose tissue, and insulin sensitivity. *J Lipid Res* 2004; 45: 941-7.
22. Ballestri S, Lonardo A, Losi L, et al. Do diabetes and obesity promote hepatic fibrosis in familial heterozygous hypobetalipoproteinemia? *Intern Emerg Med* 2009; 4: 71-3.

PRACA POGLĄDOWA

Wybrane zaburzenia układu wydzielania wewnętrznego u chorych z nieprawidłową czynnością wątroby – krótki przegląd**Selected disorders of the endocrine system in patients with impaired liver function – a short overview**

Bogdan Marek^{1,2}, Dariusz Kajdaniuk^{1,2},
 Michał Kukla³, Halina Borgiel-Marek⁴,
 Monika Ogrodowczyk-Bobik², Szymon Janyga²,
 Joanna Wierzbicka-Chmiel²,
 Joanna Tarabura-Dragon², Franciszek Mazur²,
 Aleksandra Kazimierczak²

¹Katedra Patofizjologii i Endokrynologii w Zabrze,
 Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Oddział Endokrynologii i Chorób Metabolicznych,
 Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku

³Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet
 Medyczny w Katowicach

⁴Katedra i Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej,
 Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ADRES DO KORESPONDENCJI: Bogdan Marek, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny,
 pl. Traugutta 2, 41-800 Zabrze, e-mail: bogmarslam@interia.pl

STRESZCZENIE

Artykuł krótko opisuje najistotniejsze zaburzenia hormonalne, które mogą się pojawiać w przebiegu przewlekłego uszkodzenia czynności wątroby.

SŁOWA KLUCZOWE: wątroba, marskość, zaburzenia hormonalne, insulinooporność.

ABSTRACT

Article briefly reviews the most important hormonal disorders that may occur in the course of chronic liver damage.

KEY WORDS: liver, cirrhosis, hormonal disorders, insulin resistance.

FUNKCJE WĄTROBY

Masa wątroby u dorosłego mężczyzny wynosi ok. 1500–1700 g, a u dorosłej kobiety 1300–1500 g. Masa przyżyciowa tego narządu jest o 500–800 g większa ze względu na zawartą w niej krew i stanowi 3–5% całkowitej masy ciała.

Wątroba odpowiada za gospodarkę węglowodanami (wytwarza, gromadzi i uwalnia glukozę, stanowi duży, dynamiczny zbiornik podstawowego materiału energetycznego), gospodarkę tłuszczową (przekształca węglowodany i białka w tłuszcze, syntetyzuje lipoproteiny, fosfolipidy i cholesterol wykorzystywany w 80% do wytwarzania kwasów żółciowych, jak również rozkłada lipidy do kwasów tłuszczowych), a także gospodarkę białkową (wytwarza ok. 85% wszystkich białek znajdujących się w osoczu, m.in. albuminy oraz liczne białka krzepnięcia, specyficzne białka transportujące

hormony; powstają w niej także aminokwasy niezbędne do dalszych syntez oraz w wyniku rozpadu aminokwasów ketokwasy i amoniak).

Narząd ten gromadzi zapasy witamin (A, D i B₁₂) oraz żelaza. Pełni funkcje odtruwające – dotyczy to neutralizacji różnych toksyn, w tym alkoholu i amoniaku (przekształcanie w mocznik), jak również sprzęgania i degradowania hormonów, przemiany leków itp. Odgrywa istotną rolę w przemianie hemu, wytwarzaniu żółci, a także procesach immunologicznych (jedną z niezwykle ważnych czynności wątroby jest fagocytoza).

Wątroba odpowiada za inaktywację wielu endogennych hormonów – np. insulina i glukagon są unieczynniane w wątrobie w procesach proteolizy lub dezaminacji, tyroksyna i trijodotyronina są metabolizowane poprzez reakcje dejodynacji, hormony steroidowe (glikokortykosteroidy i aldosteron) ulegają sprzęganiu z kwasem glukuronowym, testosteron jest

metabolizowany do androsteronu i wydalany z moczem, estrogeny ulegają przekształceniu do estrliolu, a następnie są sprzęgane z kwasem glukuronowym i siarczanami [1, 2].

TRANSPORT HORMONÓW

Niezależnie od struktury chemicznej większość hormonów jest transportowanych we krwi w postaci związanej z białkami nośnikowymi, które należą głównie do albumin lub globulin. Istotną rolą tych białek jest wydłużenie okresu półtrwania hormonu. W tabeli 1 przedstawiono białka nośnikowe wiążące odpowiednie hormony.

Uszkodzenie miększu wątroby, przede wszystkim niewydolność tego narządu, może powodować różnego rodzaju zaburzenia hormonalne. Innymi słowy, ze względu na zaangażowanie wątroby w różnym zakresie homeostazy hormonalnej, wydaje się, że u osób z uszkodzoną czynnością wątroby powinno dochodzić do różnego rodzaju anomalii, które znajdują się w polu zainteresowań hepatologa i endokrynologa [2]. Dotyczą one np. hormonów trzustki, osi przysadkowo-tarczycowej, przysadkowo-nadnerczowej, przysadkowo-gonadalnej, somatotropinowej, hormonów regulujących czynność układu krążenia, regulujących gospodarką wapniowo-fosforanową itd.

Czynniki powodujące przewlekłe uszkodzenie czynności wątroby są przyczyną późniejszych endokrynopatii. Należą do nich wirusowe zapalenie wątroby typu C i B, otyłość i stłuszczenie wątroby, alkohol i inne toksyny, leki, autoimmunologiczne choroby wątroby, nowotwór wątroby [2–5].

TABELA 1. Hormony i ich białka nośnikowe

Hormon	Białko nośnikowe
katecholaminy	albumina (50%)
melatonina	α 1-kwaśna glikoproteina (orozomukoid)
IGF-1	IGFBP 1-10 [IGFBP-1, IGFBP-3 (ok. 85–95%)]
GH	GHBP <i>high and low-affinity</i>
HT	albumina, TBG, TTR (transtyretyna) > 99%
kortyzol	CBG (transkortyna) 90%, albumina 6%, SHBG 0,1%
estradiol	albumina 60–68%, SHBG 30%
progesteron	albumina 80%, CBG 17%, SHBG 0,6%
testosteron	SHBG 44–65%, albumina 33–54%, CBG 3–4%
aldosteron	albumina 40%, CBG 20%, SHBG 0,1%

IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu 1, IGFBP – białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu, GH – hormon wzrostu, GHBP – białko wiążące hormon wzrostu, HT – hormony tarczycy, TBG – białko wiążące tyroksynę, TTR – transtyretyna, CBG – białko wiążące glikokortykosteroidy, SHBG – białko wiążące hormony płciowe.

ZABURZENIA HORMONALNE

Insulinooporność (*insulin resistance* – IR) to zaburzenie homeostazy glukozy, które polega na zmniejszeniu wrażliwości mięśni, tkanki tłuszczowej, wątroby oraz innych tkanek organizmu na insulinę, pomimo jej prawidłowego lub zwiększonego stężenia we krwi. Występuje jako bezobjawowa (utajona) lub jako jeden z elementów patogenetycznych nieprawidłowej tolerancji glukozy, cukrzycy typu 2, hipercholesterolemii, hipertriglicydemii, otyłości, nadciśnienia tętniczego czy też ogólnie zdefiniowanego tzw. zespołu metabolicznego. Przyczyną insulinooporności może być zmniejszenie czynnej masy miększu wątroby, a więc obniżenie zdolności tego narządu do metabolizowania glukozy. Osłabiona odpowiedź na insulinę może zależeć również od receptorowych uszkodzeń hepatocytów u chorych na marskość wątroby.

Choroby wątroby mogą prowadzić do zaburzeń gospodarki węglowodanowej, początkowo do nieprawidłowej tolerancji glukozy, następnie do pełnoobjawowej cukrzycy. Prawdopodobnie dochodzi do błędnego koła, ponieważ cukrzyca zwrótnie pogłębia dysfunkcję wątroby, co wpływa na wiele szlaków metabolicznych występujących w hepatocytach.

Cukrzyca typu 2 występuje częściej u osób z uszkodzoną czynnością wątroby w porównaniu z osobami bez współistniejących chorób hepatologicznych. Odsetek chorych na cukrzycę wzrasta z progresją chorób wątroby w kierunku marskości. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) może być z kolei zarówno skutkiem, jak i przyczyną cukrzycy. Ma ścisły związek z zespołem metabolicznym, u podstaw którego leży IR, która jako główny czynnik patogenetyczny prowadzi do cukrzycy typu 2. Nie można jednak wykluczyć, że NAFLD oraz cukrzyca typu 2 są niezależnymi zjawiskami, wtórnymi do hiperalimentacji i otyłości.

Wiele hormonów osłabia działanie insuliny zarówno w wątrobie (zwiększenie produkcji glukozy), jak i w tkankach obwodowych (zmniejszenie wykorzystania glukozy). Do endokrynopatii prowadzących do IR i jej następstw należą m.in.: akromegalia, hiperkortyzolemia, guz chromochłonny, choroby tarczycy, pierwotny hiperaldosteronizm, pierwotna nadczynność przytarczyc, niektóre rzadkie guzy neuroendokrynne trzustki (glukagonoma, somatostatynoma).

Choroby tarczycy wśród endokrynopatii występują najczęściej. Fizjologiczny metabolizm glukozy może ulec zaburzeniu zarówno w przypadku nadmiaru, jak i niedoboru hormonów tarczycy. U części chorych z jawną lub subkliniczną niedoczynnością tarczycy transport glukozy stymulowany insuliną w obrębie monocytów jest zmniejszony z powodu uszkodzo-

nej translokacji transportera glukozy typu 4 (*glucose transporter type 4* – GLUT 4) znajdującego się w błonie plazmatycznej. Inny możliwy mechanizm rozwoju IR w przebiegu niedoczynności tarczycy wiąże się ze zmniejszonym przepływem krwi w tkankach obwodowych. Z kolei u pacjentów z nadczynnością tarczycy obserwowano zwiększoną podstawową gęstość receptorów GLUT 4 i GLUT 3. Zwiększenie ekspresji transporterów glukozy przy podstawowym stężeniu insuliny odzwierciedla adaptację monocytów w przypadku zwiększonego metabolizmu spowodowanego chorobą tarczycy [6, 7].

OŚ SOMATOTROPINOWA

U chorych z przewlekłym uszkodzeniem wątroby zaobserwowano przede wszystkim:

- zaburzenia rytmu dobowego wydzielania hormonu wzrostu (*growth hormone* – GH),
- zwiększenie podstawowego oraz okołodobowego stężenia GH we krwi,
- zmniejszenie podstawowego oraz okołodobowego stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1* – IGF-1) we krwi.

Przekłada się to na oporność wątrobową na GH połączoną z niedostateczną produkcją IGF-1.

Bardzo zróżnicowane wyniki dotyczą stężeń białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (*insulin-like growth factor-binding protein 1* – IGFBP 1) u osób z uszkodzoną czynnością wątroby, wykazując duże różnice międzypłciowe. Najczęściej dochodzi do zmniejszenia stężenia IGFBP-3 we krwi. Nasilenie zaburzeń czynności osi GH-IGF-1-IGFBPs koreluje ze stopniem uszkodzenia wątroby stwierdzanym na podstawie skali Childa-Pugha. Wyniki badań doświadczalnych wskazują m.in. na rolę zmniejszonej wrażliwości hepatocytów na przekaźnik sygnałowy i aktywator transkrypcji 5 (*signal transducer and activator of transcription 5* – STAT5) w generowaniu zaburzeń czynności osi GH-IGF-1-IGFBPs.

U chorych po transplantacji wątroby stężenie IGF-1 we krwi w 15. dobie po zabiegu było istotnie większe u pacjentów z prawidłową funkcją przeszczepionego narządu. Wydaje się, że stężenie IGF-1 powyżej 90 µg/l jest dobrym wskaźnikiem rokowniczym przeżycia [2, 4, 8–12].

OŚ PRZYSADKOWO-TARCZYCOWA

U chorych z przewlekle uszkodzoną czynnością wątroby stwierdzono:

- zmiany objętości tarczycy – zwiększenie u 17% chorych z marskością w stadium C wg skali Childa-Pugha,

- wzrost okołonaczyniowego włóknienia tarczycy u chorych z marskością,
- zmniejszenie średnicy pęcherzyków tarczycowych oraz wysokości nabłonka u chorych z marskością,
- zmiany w stężeniach hormonów tarczycy we krwi u 13–61% chorych,
- niedoczynność tarczycy, a rzadziej nadczynność, często u chorych z marskością.

Małe stężenia trijodotyroniny (T3) i jej wolnej postaci (fT3) stanowią najczęstszą anomalię osi przysadkowo-tarczycowej u chorych z marskością wątroby.

OŚ PRZYSADKOWO-TARCZYCOWA W CHOROBACH KRYTYCZNYCH (NON-THYROIDAL ILLNESS SYNDROME – NTIS)

Od dawna wiadomo, że ciężkie choroby „pozatarczycowe” (w tym krytyczne) i głodzenie wpływają na stężenia krążących hormonów tarczycy. Najbardziej charakterystyczne są zmniejszenie stężenia T3, wzrost rT3 jako wynik inaktywacji T3 w tkankach obwodowych (jak wątroba) wskutek zahamowania aktywności dejodynazy typu 1 (D1) i/lub aktywacji D3. „Zespół niskiego T3” jest równoważny z *euthyroid sick syndrome*, czyli NTIS.

W ostrej postaci NTIS zmniejszenie stężenia T3 może nie świadczyć o adaptacji do tego stanu, ponieważ stopień ostrej redukcji stężenia T3 we krwi wiąże się z ciężkością choroby i ryzykiem zgonu (im mniejsze jest stężenie T3, tym cięższy jest stan kliniczny i większe ryzyko zgonu), jednak zmniejszenie stężenia T3 może być także adaptacyjną próbą zmniejszenia wydatkowania energii.

W NTIS stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) najczęściej bywa obniżone. Obserwowane czasem zwiększenie wydzielania TSH najczęściej poprzedza „wyjście” z fazy przewlekłej choroby krytycznej i jest rokowniczo korzystne. Stężenia TSH we krwi i stosunek T3/rT3 oceniane w 1., 5., 15. i ostatnim dniu hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej zwiększały się od 5. dnia u tych chorych, którzy ostatecznie przeżyli, a nie wzrastały u tych, którzy nie przeżyli [2, 4, 5, 13–16].

OŚ PRZYSADKOWO-GONADALNA

Hipogonadyzm to częsty objaw u chorych z uszkodzoną czynnością wątroby. U mężczyzn najczęściej występują: zmniejszone libido, zaburzenia erekcji, redukcja aktywności seksualnej, objawy feminizacji, atrofia jąder, zaburzenia spermatogenezy i składu nasienia, zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi, niepłodność. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się redukcję stężenia testosteronu (u > 90% pacjentów)

i dehydroepiandrosteronu (DHEAS), wzrost stężenia estradiolu (E2), stosunku estrogeny/androgeny i prolaktyny (PRL). Zmniejsza się stężenie hormonu luteinizującego (lutropiny, LH) i hormonu folikulotropowego (folitropiny, FSH), przy jednoczesnym wzroście białka wiążącego hormony płciowe (*sex hormone-binding globulin* – SHBG). Znaczenie ma także redukcja stężenia IGF-1.

U kobiet zazwyczaj występują zmniejszone libido, brak lub rzadkie miesiączki, krwawienia międzymiesiączkowe, a wyniki badań laboratoryjnych są bardzo zróżnicowane. Często stwierdza się zmniejszenie stężenia E2, LH, FSH i IGF-1, a wzrost PRL i SHBG [2, 4, 5, 13, 17–19].

OŚ PRZYSADKOWO-NADNERCZOWA

Od wielu lat za dogmaty uznaje się stwierdzenia:

- 1) zarówno zbyt wysoka, jak i zbyt niska kortyzolemia współlistnieje ze zwiększonym ryzykiem zgonu,
- 2) kortyzol jest istotną składową reakcji na stres wywołany chorobą (w tym krytyczną).

Duże stężenie kortyzolu w chorobie krytycznej umożliwia dostarczenie dodatkowej energii narządom decydującym o przeżyciu, co wpływa na układ sercowo-naczyniowy, nasila wewnątrznaczyniową retencję płynów, potęguje inotropowe dodatnie działanie katecholamin i naczynioskurczowe angiotensyny II. W wyniku działania przeciwzapalnego zapobiegają nadmiernej aktywacji „kaskady zapalnej”.

Niedoczynność kory nadnerczy opisywana jest zarówno u chorych ze stabilną marskością wątroby, jak i powikłaną wstrząsem septycznym (w niektórych badaniach do 60% chorych!). Niedoczynność kory nadnerczy w przebiegu marskości wątroby odpowiada zespołowi wątrobowo-nadnerczowemu.

Mechanizm zaburzeń osi przysadkowo-nadnerczowej u chorych z marskością wątroby nie jest w pełni poznany. Pod uwagę bierze się zmniejszone stężenia lipidów HDL i LDL. Związki te są prekursorami hormonów steroidowych, a ich deficyt może się przekładać na mniejsze stężenie hormonów steroidowych, w tym kortyzolu. Podwyższony poziom czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α), interleukiny 1 (IL-1) i IL-6 stwierdza się u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby. Dodatkowo obserwuje się zwiększony poziom endotoksyny (lipopolisacharydu) w wyniku zaburzonej bariery jelitowej. Czynniki te istotnie zmniejszają sekrecję hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), kortyzolu i apolipoproteiny A. Występujące w przebiegu przewlekłych chorób wątroby, głównie w marskości, zaburzenia układu krzepnięcia zwiększają ryzyko krwawienia do kory nadnerczy. Pojawia się „względna niedoczyn-

ność nadnerczy” przejawiająca się niewystarczającą odpowiedzią na stres w zakresie produkcji kortyzolu. Częstość i nasilenie zaburzeń nadnerczowych korelują ze stopniem uszkodzenia wątroby, obecnością infekcji bakteryjnej, uogólnionym stanem zapalnym i translokacją bakterii jelitowych. Część badań wskazuje na zaburzenia lub brak rytmu dobowego wydzielania kortyzolu u chorych z marskością i przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby. Wyniki stosowania glikokortykosteroidów u chorych z marskością wątroby i z niedoczynnością nadnerczy i wstrząsem septycznym są jednak kontrowersyjne [2–5, 20–27].

OSTEODYSTROFIA WĄTROBOWA

Osteodystrofia wątrobowa wg różnych źródeł dotyczy 10–60% pacjentów z zaawansowanymi chorobami wątroby. Jest to zespół zaburzeń tkanki kostnej spowodowany schorzeniem wątroby, występujący w chorobach miąższu wątroby oraz w zespołach cholestatycznych. Częściej obserwuje się osteoporozę lub osteopenię niż osteomalację. Bardziej wyraźnie widoczny jest ubytek kości gąbczastej niż korowej. Zwolniony obrót kostny przeważa nad przyspieszonym. Konsekwencją są złamania kości i nierzadko silne dolegliwości bólowe. Wśród czynników patogenetycznych należy wymienić zaburzenia metabolizmu witaminy D i zaburzenia receptora witaminy D. Pojawiają się zaburzenia wchłaniania witaminy D, wapnia i fosforu. Wzrasta synteza parathormonu (PTH), zmniejsza się IGF-1 i osteoprotegeryny. Niekorzystnie wpływają także cytokiny prozapalne, hiperbilirubinemia, hipogonadyzm i występująca w chorobach cholestatycznych cholestaza. Do czynników ryzyka wystąpienia osteoporozy u chorych z zaburzoną czynnością wątroby należą: zaawansowana marskość, cholestatyczne choroby wątroby, unieruchomienie, mała aktywność fizyczna, mała masa ciała, nadużywanie alkoholu, hipogonadyzm, glikokortykoterapia, palenie tytoniu. Wielu autorów potwierdza, że nasilenie osteoporozy u tych chorych zależy od czasu trwania choroby oraz zasięgu włóknienia wątroby. Szczególną grupą chorych są pacjenci kwalifikowani do transplantacji oraz po transplantacji wątroby, predysponowani do wystąpienia osteodystrofii wątrobowej głównie ze względu na niedobór witaminy D, wtórną nadczynność przytarczyc, hipogonadyzm, wcześniejsze zaburzenia kostne, wpływ glikokortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych. Zarówno przed transplantacją, jak i po transplantacji konieczna jest ocena densytometryczna kości, stężenia witaminy D, czynności przytarczyc, gonad oraz nerek. Zmniejszenie gęstości mineralnej kości obserwuje się jeszcze

3–6 miesięcy po transplantacji wątroby. Częstość złamań u tych osób wynosi 20–40% [28–32].

Zakres zaburzeń hormonalnych u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby jest niezwykle szeroki. Patomechanizm tych zaburzeń jest złożony i w wielu przypadkach nie do końca poznany. Często objawy zaburzeń hormonalnych są słabo nasilone, dlatego też potrzebna jest dokładna diagnostyka pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby w kierunku zaburzeń endokrynologicznych. Zaburzenia hormonalne mogą mieć istotny wpływ na przebieg choroby i rokowanie pacjenta, dlatego powinny być wcześniej rozpoznane i odpowiednio leczone.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Choroby wewnętrzne. Szczeklik A (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2005; 901-74.
- Marek B. Okołodobowe oscylacje wybranych czynników wzrostowych i ich białek wiążących u chorych w przebiegu ostrego i przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby: ocena osi hormon wzrostu (GH) – insulinopodobny czynnik wzrostowy-I (IGF-I) – białka wiążące insulinopodobne czynniki wzrostowe I i 3 (IGFBP-1 i -3) w powiązaniu z hormonami wpływającymi na jej czynność. Rozprawa habilitacyjna. ŚAM, Katowice 1998.
- Martini GA. Some endocrine changes in liver disease. *Postgrad Med J* 1963; 39: 205-11.
- Eshragian A, Taghavi SA. Systematic review: endocrine abnormalities in patients with liver cirrhosis. *Arch Ir Med* 2014; 10: 713-21.
- Burra P. Liver abnormalities and endocrine diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 553-63.
- Kralj D, Virovic-Jukic L, Stojasavljevic S, et al. Hepatitis C virus, insulin resistance and steatosis. *J Clin Transl Hepatol* 2016; 4: 66-75.
- Chang ML. Metabolic alterations and hepatitis C: from bench to bedside. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1461-76.
- Blaas L, Kornfeld JW, Schramek D, et al. Disruption of the growth hormone-signal transducer and activator of transcription 5-insulin like growth factor 1 axis severely aggravates liver fibrosis in a mouse model of cholestasis. *Hepatology* 2010; 51: 1319-26.
- Salso A, Tisone G, Lenci I, et al. Relationship between GH/IGF-1 axis, graft recovery and early survival in patients undergoing liver transplantation. *Biomed Res Int* 2014; 240873.
- Marek B, Buntner B, Ostrowska Z i wsp. Stężenie IGF-1, insulin oraz GH we krwi obwodowej mężczyzn w przebiegu marskości i przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby. *Hepatol Pol* 1996; 3: 27-30.
- Adamek A, Kasprzak A, Seraszek A, et al. Alterations of insulin growth factor I and estradiol serum levels in chronic hepatitis C. *Współcz Onkol* 2012; 16: 234-9.
- Zietz B, Lock G, Plach B, et al. Dysfunction of the hypothalamic-pituitary-glandular axes and relation to Child-Pugh classification in male patients with alcoholic and virus-related cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 495-501.
- Kharb S, Garg MK, Puri P, et al. Assessment of thyroid and gonadal function in liver diseases. *Indian J Endocrinol Metab* 2015; 19: 89-94.
- Mebis L, Van den Berghe G. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 745-57.
- Mebis L, Paletta D, Debaveye Y, et al. Expression of thyroid hormone transporters during critical illness. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 243-50.
- Debaveye Y, Ellger B, Mebis L, et al. Regulation of tissue iodothyronine deiodinase activity in a model of prolonged critical illness. *Thyroid* 2008; 18: 551-60.
- Marek B, Buntner B, Ostrowska Z i wsp. Czynność osi przysadkowo-gonadalnej u kobiet przed i po menopauzie w przebiegu przewlekłego aktywnego zapalenia i marskości wątroby. *Hepatol Pol* 1997; 4: 195-200.
- Sinclair M, Grossmann M, Gow PJ, et al. Testosterone in men with advanced liver disease: abnormalities and implications. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 244-51.
- Villa E, Vukotic R, Camma C, et al. Reproductive status is associated with the severity of fibrosis in women with hepatitis C. *PLoS One* 2012; 7: e44624.
- Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, et al. Adrenocortical dysfunction in liver disease: a systematic review. *Hepatology* 2012; 55: 1282-91.
- Kharb S, Garg MK, Puri P, et al. Assessment of adrenal function in liver diseases. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17: 465-71.
- Trifan A, Chiriac S, Stanciu C. Update on adrenal insufficiency in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 445-56.
- Boonen E, Van den Berghe G. Mechanisms in endocrinology: new concepts to further unravel adrenal insufficiency during critical illness. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: R1-9.
- Boonen E, Bornstein SR, Van den Berghe G. New insights into the controversy of adrenal function during critical illness. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 805-15.
- Peeters B, Boonen E, Langouche L, et al. The HPA axis response to critical illness: new study results with diagnostic and therapeutic implications. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 15: 235-40.
- Boonen E, Langouche L, Janssens T, et al. Impact of duration of critical illness on the adrenal glands of human intensive care patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4214-22.
- Kukla M, Mazur W, Bułdak RJ, Zwirska-Korczala K. Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines – visfatin, chemerin and vaspin – in chronic hepatitis. *Mol Med* 2011; 17: 1397-410.
- Marek B, Kajdaniuk D, Niedziolka D, et al. Growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis, calcitropic hormones and bone mineral density in young patients with chronic viral hepatitis. *Endokrynol Pol* 2015; 66: 22-9.
- Goral V, Simsek M, Mete N. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1639-43.
- Nakchbandi IA. Osteoporosis and fractures in liver disease: relevance, pathogenesis and therapeutic implications. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9427-38.
- Guanabens N, Pares A. Management of osteoporosis in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 438-45.
- Yadaw A, Carey EJ. Osteoporosis in chronic liver disease. *Nutr Clin Pract* 2013; 28: 52-64.

PRACA POGLĄDOWA

Niedobór żelaza w przewlekłych chorobach wątroby – kontrowersje wokół rozpoznania i leczenia

Iron deficiency in chronic liver diseases – controversies in the diagnosis and treatment

Katarzyna Sikorska

Zakład Medycyny Tropikalnej i Epidemiologii w Gdyni,
Gdański Uniwersytet Medyczny**ADRES DO KORESPONDENCJI:** Katarzyna Sikorska, Zakład Medycyny Tropikalnej i Epidemiologii w Gdyni,
Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Powstania Styczniowego 96, 81-519 Gdynia, e-mail: ksikorska@gumed.edu.pl**STRESZCZENIE**

Niedobór żelaza należy do najczęściej rozpoznawanych niedoborów pokarmowych u ludzi. Rzeczywiste ograniczenie zasobów tego pierwiastka w organizmie istotnie upośledza jego prawidłowe funkcjonowanie. W przewlekłych chorobach wątroby niedobór żelaza występuje najczęściej w następstwie znacznego zaawansowania włóknienia narządu, wiąże się z rozwojem i progresją nadciśnienia wrotnego oraz występowaniem utajonych lub jawnych krwawień z przewodu pokarmowego. Niedokrwistość jako najczęściej rozpoznawany skutek niedoboru żelaza może u chorych z marskością wątroby mieć charakter wieloczynnikowej patologii i wiązać się z gorszym rokowaniem klinicznym. Na stan zasobów żelaza w organizmie, zrównoważone wchłanianie i uwalnianie z makrofagów wpływa reakcja zapalna. Ostre lub przewlekłe zapalenie związane z zakażeniem, nowotworami, różnymi postaciami chorób tkanki łącznej przebiega ze zmniejszeniem stężenia żelaza w surowicy w mechanizmie, u podstawy którego leży wzrost stężenia hepcydyny, stymulowany przez cytokiny. Utrwalenie tego mechanizmu może skutkować przewlekłą zaburzoną dystrybucją żelaza w organizmie, hamowaniem jego uwalniania z makrofagów układu siateczkowo-śródbłonkowego, ograniczeniem wchłaniania z przewodu pokarmowego i w konsekwencji rzeczywistym jego niedoborem. W praktyce klinicznej reakcja zapalna utrudnia interpretację wyników badań diagnostycznych wykorzystywanych w różnicowaniu anemii i zaburzeń gospodarki żelazem. Praca stanowi podsumowanie aktualnej wiedzy o mechanizmach wchłaniania tego pierwiastka w przewodzie pokarmowym, genetycznych warunkowaniach jego niedoboru, trudnościach w diagnozowaniu tego stanu i zasadach leczenia w odniesieniu do problemów przewlekłych chorób wątroby.

SŁOWA KLUCZOWE: niedobór żelaza, przewlekła choroba wątroby, niedokrwistość w zapaleniu, hepcydyna.**ABSTRACT**

Iron deficiency is one of the most commonly recognized nutritional deficiencies in humans. The reduction of iron resources in the body significantly impairs its proper functioning. In chronic liver diseases, iron deficiency most often develops in a phase of advanced fibrosis and is associated with the development and progression of portal hypertension and the presence of latent or overt bleeding from the gastrointestinal tract. Anaemia, as the most recognized consequence of iron deficiency may, in patients with liver cirrhosis, be a multivariate pathology which deteriorates clinical prognosis. The inflammatory response influences the status of iron in the body, affects balanced absorption and release from macrophages. Acute or chronic inflammation associated with infection, cancer, various forms of connective tissue diseases proceeds with a decrease in serum iron which is caused by increase in the concentration of hepcidin, stimulated by cytokines. This mechanism, when becomes chronic, may lead to impaired distribution of body iron stores, inhibition of iron release from macrophages of the reticuloendothelial system, decrease of absorption from the gastrointestinal tract and at last results in real iron deficiency. In clinical practice, the inflammatory response makes difficult to interpret the results of diagnostic tests used in the differentiation of anemia and disturbances of iron metabolism. The work is a summary of current knowledge about the mechanisms of iron absorption in the gastrointestinal tract, genetic determinants of iron deficiency, difficulties in diagnosis and principles of treatment of iron deficiency in relation to the problems of chronic liver diseases.

KEY WORDS: iron deficiency, chronic liver disease, anemia of inflammation, hepcidin.

NIEDOBÓR ŻELAZA, EPIDEMIOLOGIA, PRZYCZYNY I NASTĘPSTWA OGÓLNOUSTROJOWE

Niedobór żelaza należy do najczęściej rozpoznawanych i groźnych niedoborów pokarmowych u ludzi. Ze względu na kluczową rolę, jaką odgrywa głównie w wewnątrzustrojowym transporcie tlenu, syntezie związków energetycznych i neuroprzekazników, rzeczywiste ograniczenie zasobów pierwiastka w organizmie istotnie upośledza jego prawidłowe funkcjonowanie. Niedobór żelaza występujący w konsekwencji przewlekłego niedożywienia, głodu czy chorób pasożytniczych prowadzi nie tylko do ciężkiej niedokrwistości, lecz także poważnej dysfunkcji układu immunologicznego, zaburzeń poznawczych i funkcji pamięciowych, zahamowania wzrostu. Szczególnie narażone na wystąpienie zaburzeń rozwojowych są dzieci i młodzież jako grupa charakteryzująca się większym zapotrzebowaniem na żelazo. U osób dorosłych utrwalony niedobór żelaza istotnie pogarsza jakość życia poprzez spadek wydolności fizycznej, przewlekłe zmęczenie, apatię, bóle głowy, zaburzenia nastroju, upośledzenie koncentracji uwagi lub obniżenie wydajności w pracy zawodowej [1]. Bezpośredni wpływ niedoboru żelaza na mózg, serce i mięśnie szkieletowe nadal jest tematem wielu badań naukowych.

Najpowszechniej rozpoznawanym skutkiem niedoboru żelaza jest niedokrwistość. Szacuje się, że ok. 1,5 miliarda ludzi na świecie cierpi z powodu niedokrwistości z niedoboru tego pierwiastka. Najbardziej problem ten dotyczy głodujących populacji Afryki i Dalekiego Wschodu [2]. Walka z anemią z niedoboru żelaza jest jednym z sześciu priorytetowych zadań, jakie postawiła sobie Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization* – WHO), opracowując szczegółowy program jej ograniczania u ludzi [3, 4].

Problem niedoboru żelaza dotyczy nie tylko krajów ubogich. Szacuje się, że 9–11% kobiet w wieku rozrodczym w USA i 21% dzieci i młodzieży w Wielkiej Brytanii zmaga się z tym problemem zdrowotnym [5]. W krajach rozwiniętych, gdzie średnią częstość deficytu żelaza szacuje się na 5–10% całej populacji, wśród jego przyczyn wymienia się przewlekłe choroby zapalne, przewlekłe choroby nerek, przewlekłe zapalenia przewodu pokarmowego, krwawienia z przewodu pokarmowego, nowotwory oraz ubogą dietę wegetariańską [6, 7]. Mimo że wątroba jest ważnym narządem zaangażowanym w regulację homeostazy żelaza, jej przewlekłe zaburzenia kojarzone są raczej z nadmiernym gromadzeniem tego pierwiastka stanowiącym istotne ryzyko progresji do marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego [8, 9].

Jeśli stwierdza się niedobór żelaza, to zwykle jest on wtórny do patologii zaawansowanej choroby wątroby

związanej z rozwojem i progresją nadciśnienia wrotnego i jest następstwem występowania utajonych lub jawnych krwawień z przewodu pokarmowego. Uwagę badaczy skupiają nieprawidłowości hematologiczne, wśród nich anemia jako choroba o wieloczynnikowej etiologii, która może istotnie pogarszać rokowanie pacjentów z marskością wątroby. Częstość jej występowania u chorych z marskością wątroby określana przez różnych autorów w szerokim przedziale wynosi od 30% do nawet 75% [10, 11]. Niedobór żelaza dotyczy tylko części z tych przypadków. U dzieci z marskością wątroby, gdzie wiek stanowi czynnik ryzyka narażenia na rozwój rzeczywistego niedoboru żelaza, niedokrwistość wykrywano u ponad połowy, a niedobór żelaza dotyczył niespełna 10% badanych [12].

WCHŁANIANIE ŻELAZA W PRZEWODZIE POKARMOWYM. GENETYCZNE UWARUNKOWANIA NIEDOBORU ŻELAZA ORAZ ZWIĄZANEJ Z NIM NIEDOKRWISTOŚCI

Niedobór żelaza jest silnie powiązany z rozwojem niedokrwistości z niedoboru żelaza, gdyż największa ilość żelaza pozostającego w obrotach wewnątrzustrojowych musi trafiać do szpiku dla syntezy hemoglobiny w dojrzewających erytroblastach. Każdego dnia powstaje 200 miliardów erytrocytów, które wymagają podaży 25 mg żelaza. Większość pierwiastka pochodzi z odzysku, z erytrocytów fagocytowanych w makrofagach. Jedynie 1–2 mg żelaza dziennie pochodzi z absorpcji w przewodzie pokarmowym – w dwunastnicy i górnym odcinku jelita cienkiego [13]. Wchłanianie żelaza zależne od podlegających złożonej regulacji transporterów jonów różnych dla apikalnej i bazalnej błony enterocytów stanowi krytyczny punkt dla uzyskania właściwej, zrównoważonej gospodarki żelazem w całym organizmie.

Mechanizmy wchłaniania żelaza zawartego w diecie są odmienne dla żelaza hemowego i niehemowego (nieorganicznego). Żelazo hemowe pochodzące głównie z hemoglobiny i mioglobiny, zawartych w produktach mięsnych, wchłaniane jest efektywniej. Efektywność wchłaniania w tym przypadku prawdopodobnie nie zależy istotnie od innych składników diety. Mechanizmy transportu hemu w enterocytach nie są dostatecznie poznane i stanowią przedmiot intensywnych badań. Pierwszym proponowanym, zidentyfikowanym transporterem hemu na błonie apikalnej komórek nabłonka jelitowego jest białko SLC46A1/HCP1 (*heme carrier protein*). Ostatnio przytacza się szereg dowodów na to, że białko to stanowi raczej transporter pochodnych kwasu foliowego. Eksport hemu przez błonę bazolateralną także czeka na szczegółowe opisanie. Jako

eksportery hemu z enterocytów wymienia się białka odgrywające tę rolę w innych komórkach – FLVCR1 (*feline leukemia virus subgroup C receptor-related protein 1a*) i ABCG2 (*ATP-binding cassette sub-family G member*) [14]. Żelazo niehemowe, głównie trójwartościowe (Fe^{3+}) jest słabo rozpuszczalne w wodzie, a jego biodostępność zależy od składu diety. Wzrasta w kwaśnym środowisku (pH soku żołądkowego, kwas askorbinowy), które sprzyja redukcji żelaza do postaci dwuwartościowej, łatwo przyswajalnej, a zmniejsza się w obecności fitatów, oksalanów, polifenoli, tanin. Do czynników potencjalnie ograniczających wchłanianie żelaza niehemowego zalicza się: inhibitory pompy protonowej, hipergastrynemię, zakażenie *Helicobacter pylori*, przewlekłe zapalenie błony śluzowej jelita, chorobę trzewną, a nawet niedobór witaminy D [15, 16]. Transport jonów żelaza niehemowego ze światła przewodu pokarmowego do enterocytów wymaga redukcji do jonów dwuwartościowych (Fe^{2+}). Jednym z katalizatorów tej reakcji jest dwunastniczy cytochrom b (DCYTB) o aktywności feroreduktazy, zlokalizowany w rąbku szczoteczkowym enterocytów. W stanach niedoboru żelaza i niedotlenienia ekspresja tego białka enzymatycznego istotnie wzrasta, co potwierdza wielopoziomową, złożoną regulację procesu wchłaniania żelaza. Niewykluczone jednak jest to, że w wielu przypadkach składniki diety bogatej w środki redukujące umożliwiają sprawne, dostosowane do zapotrzebowania wchłanianie żelaza. Przebłonowy transport jonów dwuwartościowych żelaza do enterocytów odbywa się z udziałem białka nośnikowego metali dwuwartościowych (*divalent metal-ion transporter 1* – DMT1), kodowanego przez gen *SLC11A2* [14]. Istotną rolę tego nośnika w utrzymaniu homeostazy żelaza w organizmie potwierdzają obserwacje ciężkiej, zaburzonej wewnątrzustrojowej dystrybucji tego pierwiastka czy ciężkiej niedokrwistości mikrocytarnej, występujących u ludzkich nosicieli zmutowanych form genu *SLC11A2* lub u szczurów z eksperymentalnym wyłączeniem funkcjonalnego genu [13]. Dalsze losy żelaza zależą od sygnalizacji wewnątrzustrojowej skorelowanej z zapotrzebowaniem na pierwiastek. Gdy zapotrzebowanie na żelazo wzrasta, dochodzi do szybkiego eksportowania jonów tego pierwiastka z enterocytów przez ferroportynę zawartą w błonie podstawnej komórek. Ten pozakomórkowy transport żelaza jest sterowany stężeniem hepcydyny, która łącząc się z ferroportyną, powoduje jej degradację, uniemożliwiając tym samym jej udział w eksporcie żelaza. Bardziej szczegółowo rola hepcydyny została omówiona we wcześniejszych opracowaniach [17, 18]. W stanach wysokiego zapotrzebowania na żelazo, np. przy pobudzeniu erytropoezy, prawidłową fizjologiczną reakcją jest zmniejszenie stężenia hepcydyny, do którego dochodzi skutek uru-

chamiania mechanizmów prowadzących do hamowania wewnątrzwątrobowej ekspresji hepcydyny. W razie zmniejszenia zapotrzebowania na żelazo zostaje ono zmagazynowane w komórkach nabłonka jelita w połączeniu z ferrytyną i w większości, w związku z krótkim czasem przeżycia enterocytów, zostaje bezpowrotnie usunięte do światła przewodu pokarmowego razem z pulą komórek ulegających złuszczeniu. Mechanizmy adaptacyjne, uruchamiane w stanach niedoboru żelaza, wśród nich pobudzenie ekspresji DMT-1 i ferroportyny, umożliwiają 2–3-krotną intensyfikację absorpcji żelaza do 5 mg/dobę [15].

Jony żelaza przekazywane z enterocytów do krwiobiegu podlegają wiązaniu z transferyną. Jest ona głównym białkiem przenoszącym żelazo we krwi do narządów docelowych. Apotransferyna jako glikoproteina odwracalnie łączy się z dwoma trójwartościowymi jonami żelaza, ulegając przekształceniu do holotransferyny. Do powstania tego wiązania konieczne jest utlenienie jonów żelaza do postaci trójwartościowej (Fe^{3+}). Jest ono możliwe dzięki obecnej w błonie podstawnej enterocytów hefajstynie o aktywności multimiedziowej ferrokasydazy, wykazującej pewną homologię z ceruloplazminą. Oba te białka zawierają aktywne centra miedziowe zaangażowane w transport elektronów oraz miejsca wiązania żelaza i stanowią ważny element w systemie odpowiedzialnym za prawidłowy i bezpieczny transport żelaza w organizmie. W badaniach na myszach z deficytem miedzi oraz na myszach z mutacjami w genie kodującym hefajstynę stwierdzono odpowiednio upośledzenie wchłaniania żelaza i jego niedobór [14].

Końcowy etap transportu żelaza do komórek dokonuje się w dużej mierze dobrze poznaną drogą: połączenia holotransferyny z komórkowym receptorem transferyny (TfR). W procesie erytropoezy uwolnienie tego pierwiastka tą drogą jest niezbędne, gdyż erytroblasty nie mają innego systemu, poza układem Tf-TfR1, wychwytu żelaza. Warto pamiętać, że zmiany w genie kodującym transferynę wywołują niedokrwistość mikrocytarną wskutek zaburzonego wykorzystania żelaza w szpiku (niedokrwistość z niedoboru żelaza) paradoksalnie z jednoczesnym zespołem objawów nadmiernego gromadzenia tego pierwiastka i małym stężeniem hepcydyny. Tego typu zaburzenia opisywane są u ludzi w rzadkiej, dziedzicznej autosomalnie recesywnie hipotransferynemii. Mutacji genu *TfR1* nie opisano u ludzi, natomiast myszy z nokautem genu dla receptora transferyny giną w życiu płodowym z powodu ciężkiej anemii [13].

Genetyczne przyczyny zaburzeń erytropoezy uwarunkowanej niedoborem żelaza u człowieka, oprócz wspomnianych wyżej, są wyjątkowo rzadkie. Należy do nich także niedokrwistość z niedoboru żelaza, oporna

na leczenie tym pierwiastkiem (*iron-refractory-iron-deficiency* – IRIDA). Podejrzewa się ją przede wszystkim u dzieci i młodzieży, u których anemia z niedoboru żelaza ma charakter przewlekły, jest oporna na doustne preparaty żelaza, a spostrzegane objawy nie znajdują wytłumaczenia w żadnej chorobie przewodu pokarmowego. Schorzenie to, dziedziczące się autosomalnie recesywnie, rozwija się na podłożu mutacji genu *TMPRSS6*, który koduje serynową proteazę – matriptazę 2 (*transmembrane protease serine member 6*). Poznanie patomechanizmu zaburzeń we wspomnianej patologii uwydatnia nadrzędną rolę hepcydyny w regulacji wewnątrzustrojowej równowagi żelazowej. Jeden ze szlaków indukcji hepcydyny w hepatocytach, związany z białkami morfogenetycznymi kości (*bone morphogenetic protein* – BMP) i białkami SMAD (*son of mothers against decapentaplegic proteins*) jest w ścisłym związku z funkcjonalną błonową postacią hemojuweliny (HJV), koreceptorem kompleksu sygnalizacyjnego BMP/SMAD. Istotne znaczenie hemojuweliny w regulacji homeostazy żelaza potwierdza obserwacja objawów hemochromatozy młodzieńczej typu 2a u nosicieli mutacji genu kodującego HJV [19]. Matriptaza ma zdolność odszczepiania błonowej hemojuweliny, co poprzez uniemożliwienie interakcji HJV z BMP/SMAD skutkuje silną supresją syntezy hepcydyny. Efektem mutacji genu *TMPRSS6* jest zaburzenie funkcji matriptazy, a nieograniczana aktywność hemojuweliny wywołuje нефизиologiczne pobudzanie transkrypcji hepcydyny, niedostosowane do ilości żelaza i zapotrzebowania na nie oraz w następstwie opisanych zaburzeń regulacji – hamowanie wchłaniania żelaza z przewodu pokarmowego. Zachodzi to niejako poprzez „uwięzienie” żelaza w enterocytach, zamknięcie drogi przeniesienia przez ferroportynę, która ulega degradacji wskutek tworzenia się kompleksu z hepcydyną, utrzymującą się na podwyższonym poziomie. W tej sytuacji nawet intensywne podaż doustna preparatów żelaza jest nieskuteczna w wyrównywaniu jego niedoborów [20].

ZABURZENIA HOMEOSTAZY ŻELAZA W PRZEWLEKŁYM ZAPALENIU. RZECZYWISTY I CZYNNOŚCIOWY NIEDOBÓR ŻELAZA

Na stan zasobów żelaza w organizmie, zrównoważone wchłanianie i uwalnianie z makrofagów bezsprzeczny wpływ ma reakcja zapalna. Ostre lub przewlekłe zapalenie związane z zakażeniem, nowotworami, różnymi postaciami chorób tkanki łącznej przebiega ze zmniejszeniem stężenia żelaza w surowicy w mechanizmie, u podstawy którego także leży wzrost stężenia hepcydyny, stymulowany przez cytokiny. Utrwalenie tego mechanizmu może skutkować przewlekłe zaburzoną

dystrybucją żelaza w organizmie, hamowaniem uwalniania żelaza z makrofagów układu siateczkowo-śródbłonkowego, ograniczeniem wchłaniania z przewodu pokarmowego, wreszcie rzeczywistym niedoborem tego pierwiastka. W praktyce klinicznej reakcja zapalna może istotnie utrudniać interpretację wyników badań diagnostycznych wykorzystywanych w różnicowaniu anemii i zaburzeń gospodarki żelazem [16].

Rzeczywisty niedobór żelaza występuje, gdy mimo intensyfikacji wchłaniania żelaza z przewodu pokarmowego nie udaje się skompensować nadmiernej utraty związanej z ostrym lub przewlekłym krwawieniem bądź zwiększonego zapotrzebowania w okresie wzrostu w wieku dziecięcym i młodzieńczym, w ciąży czy zakażeniach pasożytniczych.

Czynnościowy niedobór żelaza polega na zmianie dystrybucji pierwiastka, ograniczeniu jego dostępności przede wszystkim dla erytropoezy i przekierowaniu go do makrofagów układu siateczkowo-śródbłonkowego. Konsekwencją takiego rozmieszczenia żelaza jest niedokrwistość, definiowana jako związana z przewlekłym zapaleniem lub chorobą przewlekłą. Choć pierwotnie definicja dotyczyła anemii w szeroko rozumianym zapaleniu, obecnie elementy różnicujące ją odnajdywane są w niedokrwistości towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek, przewlekłej niewydolności serca, przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc i niedokrwistości osób starszych. Wśród tych patologii nie jest wymieniana przewlekła choroba wątroby. Wzorcowym modelem dla patomechanizmu tej niedokrwistości pozostaje reakcja zapalna, w przebiegu której na skutek aktywności cytokin prozapalnych dochodzi do pobudzenia syntezy hepcydyny odpowiedzialnej za dalsze etapy „przegrupowania” jonów żelaza w organizmie. Dowiedziono także wpływu cytokin reakcji zapalnej na zmiany transkrypcji DMT-1, ferroportyny, transferyny, TfR1 i ferrytyny, potęgujących anemizację [21]. Ostatnie lata przyniosły znaczny postęp wiedzy w zakresie rozumienia zaburzeń proliferacji i różnicowania komórek progenitorowych dla linii erytroidalnej spowodowanych aktywnością czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α), interleukiny 1 (IL-1) i interferonu γ [16]. Nie bez znaczenia dla rozwoju niedokrwistości w zapaleniu towarzyszącym ostrym zakażeniom jest bezpośredni, uszkadzający wpływ drobnoustrojów chorobotwórczych (wirusów, bakterii, pierwotniaków) na komórki układu czerwokrwinkowego na różnych etapach dojrzewania. Różne mechanizmy uwalniania hemu, m.in. hemoliza, dla pozyskania żelaza czy sekwestracja żelaza w makrofagach, stanowią element zarówno wirulencji, jak i obrony w wielu chorobach zakaźnych (np. zakażenia wirusami *Herpes*, parwowirusami, gronkowcowe, *Mycoplasma*, malaria, trypanosomatoza, leiszmanioza) [22].

PRZYCZYNY NIEDOBORU ŻELAZA W CHOROBY WĄTROBY

Ocena częstości występowania rzeczywistego niedoboru żelaza w przewlekłych chorobach wątroby przysparza pewnych trudności. Choć niedobór żelaza klinicznie jest przede wszystkim kojarzony z niedokrwistością mikrocytarną, nie każdy rodzaj anemii rozpoznawanej w marskości wątroby jest tym niedoborem wywołany. Jak wcześniej wspomniano, dane dotyczące występowania niedokrwistości wśród pacjentów z chorobami wątroby wskazują, że występuje ona u co najmniej 1/3 chorych, a wg części opracowań w 75% przypadków marskości wątroby, i stanowi czynnik związany z niepomyślnym rokowaniem [10, 23]. W różnych chorobach wątroby etiologia niedokrwistości jest zróżnicowana i nierzadko złożona. W przypadku marskości wątroby do jej rozwoju przyczyniają się postępujące włóknienie, hypersplenizm, hemoliza w mechanizmie indukowanej autoagresji, hemodylucja oraz rzeczywiste niedobory żelaza, kwasu foliowego i witaminy B₁₂ jako bezpośrednie następstwo nadciśnienia wrotnego, zaburzeń wchłaniania w przewodzie pokarmowym i krwawień o różnym nasileniu i czasie trwania. Można przyjąć śmiało założenie, które wymagałoby potwierdzenia na podstawie prospektywnych badań przeprowadzonych wśród pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby na różnym ich etapie, że ubytek czynnego funkcjonalnego miększu narządu w miarę postępu włóknienia, powodujący upośledzenie syntezy hepcydyny, paradoksalnie może stanowić w pewnym, ograniczonym zakresie element ochrony przed pogłębiającym się deficytem żelaza w organizmie [10, 24].

Niemniej autorzy podsumowujący obserwacje dotyczące częstości występowania niedoboru żelaza u dzieci z rozpoznaniem marskości wątroby, w ograniczonej liczebnie grupie, wskazują na wzrost ryzyka niedoboru żelaza w miarę nasilania się objawów niewydolności wątroby, mierzonej w skali PELD (*Pediatric End Stage Liver Disease Model*). U dzieci z marskością wątroby zauważalny jest też związek niedoboru żelaza z młodszym wiekiem [12]. Wśród pacjentów po przeszczepieniu wątroby anemia z niedoboru żelaza występuje na podłożu jego niedostatecznej podaży z pożywieniem lub zaburzeń wchłaniania u dzieci, a u dorosłych jest skutkiem utraty żelaza z przewodu pokarmowego (krwawienia), odpowiednio z częstością 7% i 10% [25].

U dorosłych chorych z rozpoznaniem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (PZW) typu B i C nie stwierdza się niedokrwistości czy niedoboru żelaza z istotnie dużą częstością. Ponadto mimo że stanowią oni grupę potencjalnie narażonych na rozwój anemii w przewlekłej chorobie lub przewlekłym zapaleniu, nie

potwierdza się zwykle w ich przypadku wcześniej opisany mechanizm. O wiele częściej niedokrwistość odnoszona do zaburzeń gospodarki żelazem, niekoniecznie jego niedoboru, pojawia się jako problem kliniczny w efekcie toksycznego działania swoistej terapii przeciwwirusowej. Głównie dotyczy to pacjentów z rozpoznaniem PZW typu C otrzymujących interferon z rybawiryną, gdzie do niedokrwistości prowadzi zarówno hemoliza indukowana rybawiryną z potencjalnym wzrostem parametrów gospodarki żelazem we krwi, jak i prozapalna aktywność interferonu mogąca skutkować wystąpieniem hipoferremii [26]. Wprowadzane w ostatnich latach do leczenia PZW typu C preparaty o silnej aktywności przeciwwirusowej w profil działań ubocznych także mają wpisaną niedokrwistość, głównie gdy podawane są w skojarzeniu z rybawiryną [27]. To powikłanie hematologiczne często obserwowano w czasie terapii z użyciem inhibitorów proteazy pierwszej generacji (telaprewir, boceprewir) [28]. Jednoczesne wystąpienie anemii i obniżonych parametrów gospodarki żelazem stwierdza się jednak dopiero jako powikłanie hematologiczne występujące w trakcie leczenia PZW typu C bezinterferonowego daklataswirem w kombinacji z asunaprewirem [29].

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) lub też niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH) stanowią coraz poważniejszy problem zdrowotny w krajach wysoko rozwiniętych. U blisko 1/3 chorych z tym rozpoznaniem występuje niedobór żelaza korelujący z nasileniem otyłości i płcią żeńską [30]. Koncepcja patomechanizmu tych zaburzeń zakłada udział układowej reakcji zapalnej indukowanej otyłością, prowadzącej do wzmocnienia syntezy hepcydyny, co przyczynia się do hamowania wchłaniania żelaza z przewodu pokarmowego [31]. Wykazano jednocześnie, że utrwalenie wewnątrzustrojowego deficytu żelaza uruchamia prawidłową fizjologiczną odpowiedź mającą na celu normalizację gospodarki tym pierwiastkiem, a polegającą na hamowaniu ekspresji hepcydyny [30]. Ten proponowany model zaburzeń regulacji obrotu żelazem jest zbliżony do patologii opisywanej w niedokrwistości związanej z przewlekłym zapaleniem.

Należy pamiętać, że jedną z przyczyn niedoboru żelaza mogą być, niezależnie od współwystępowania przewlekłej choroby wątroby, także infestacje pasożytnicze. Problem ten dotyczy przede wszystkim populacji krajów ubogich, szczególnie zamieszkujących je dzieci i kobiet w wieku rozrodczym [32, 33]. Walka z niedoborami żywieniowymi i jednocześnie z zakażeniami pasożytniczymi stanowi pewne wyzwanie diagnostyczno-terapeutyczne ze względu na znany udział wewnątrzustrojowej, zrównoważonej gospodarki żela-

zem zarówno w mechanizmach odpornościowych, jak i cyklu życiowym drobnoustrojów chorobotwórczych dla człowieka.

DIAGNOSTYKA NIEDOBORU ŻELAZA

Niedobór żelaza zarówno rzeczywisty, jak i czynnościowy może przebiegać z jawną niedokrwistością lub bez niej. Zdefiniowanie rzeczywistego niedoboru żelaza u pacjenta wymaga uwzględnienia współistnienia lub wykluczenia przewlekłej reakcji zapalnej i nie opiera się wyłącznie na stwierdzeniu zmniejszonego stężenia żelaza w surowicy. Ocena stężenia ferrytyny w surowicy i/lub wysycenia transferyny zwykle umożliwia stwierdzenie faktycznego zmniejszenia ilości żelaza w organizmie. Diagnostyczne dla rozpoznania deficytu żelaza jest zazwyczaj zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy poniżej 30 ng/ml. W miarę pogłębiania się i utrwalania patologii w czasie wysycenia transferyny obniża się poniżej 16%, także wskutek pobudzenia syntezy tego białka transportującego. Powinno temu towarzyszyć dalsze zmniejszanie się stężenia ferrytyny poniżej 12–15 ng/ml. Spodziewany jest wówczas także wzrost stężenia w surowicy rozpuszczalnego receptora dla transferyny (sTfR), którego oznaczanie ma wartość diagnostyczną, szczególnie jako odzwierciedlenie aktywności erytropoezy. Pewnym ograniczeniem w wykorzystaniu tego parametru są problemy ze standaryzacją metod pomiarowych i zmienność wartości zależna od wieku i czynników etnicznych. W odróżnieniu od stanu niedoboru żelaza i związanej z tym niedokrwistości, nie oczekuje się wzrostu stężenia sTfR w anemii w zapaleniu i ta obserwacja jest pomocna diagnostycznie [1, 7, 8, 10]. Podobną rolę przypisuje się indeksowi ferrytyny (sTfR/log ferrytyny). Wzrost wartości powyżej 2 znacząco świadczy o faktycznym niedoborze żelaza, wymagającym leczenia, nawet przy współistnieniu przewlekłej reakcji zapalnej, utrudniającej różnicowanie. Istotne dla podjęcia decyzji o wyrównaniu deficytu żelaza jest rozpoznanie niedokrwistości i dążenie do ustalenia przyczyny niedokrwistości mikrocytarnej, a taką może być również związana z zapaleniem. Niewykluczona jest też anemia o mieszanej etiologii, gdy u jednego pacjenta stwierdza się wykładniki przewlekłej reakcji zapalnej, niedokrwistość i rzeczywisty niedobór żelaza. Sugeruje się, że przy problemach w różnicowaniu bardziej wartościowe od stężenia ferrytyny dla rozpoznania niedoboru żelaza jest zmniejszenie wysycenia transferyny, który to parametr wydaje się mniej wrażliwy i zmienny w odpowiedzi na reakcję zapalną. W diagnostyce różnicowej zaleca się wykonanie oznaczenia stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP). Gdy stwierdza się kliniczne wykładniki reakcji zapalnej, stężeniom ferrytyny, diagnostycznym dla prawdziwego niedoboru

żelaza, przypisuje się wyższe progi – poniżej 100 ng/ml, a w przewlekłej chorobie nerek poniżej 300 ng/ml.

Według definicji WHO podstawą rozpoznania niedokrwistości jest zmniejszenie stężenia hemoglobiny poniżej 12 g/dl u kobiet, poniżej 11 g/dl u kobiet w ciąży, a poniżej 13 g/dl u mężczyzn. Niedokrwistość z niedoboru żelaza jest niedokrwistością niedobarwliwą i mikrocytarną. Średnia objętość krwinek czerwonych (*mean corpuscular volume* – MCV) i średnia masa hemoglobiny (*mean corpuscular hemoglobin* – MCH) ulegają zmniejszeniu, odpowiednio $MCV < 80$ fl i $MCH < 27$ pg [1, 7, 8, 10]. Innymi parametrami przydatnymi w diagnostyce zaburzeń gospodarki żelazem, a także ocenie efektywności zastosowanej suplementacji żelazem są masa hemoglobiny w retikulocytach (< 25 pg), odsetek niedobarwliwych erytrocytów ($> 10\%$), wskaźnik rozrzutu zmierzonej objętości krwinek [*red cell distribution width* (RDV) $> 14\%$], podwyższona zawartość cynku w pierścieniu porfirynowym (brak żelaza wpływa na syntezę hemu oraz wywołuje gromadzenie się protoporfiryny IX i wbudowanie cynku do pierścienia porfirynowego w miejsce żelaza). Ograniczeniem przydatności ostatniego z wymienionych badań jest wzrost wartości mierzonego parametru w hemoglobinopatiach, gdzie zaburzenia syntezy hemu mają podłoże genetyczne. Zmiany wartości wymienionych wskaźników pozwalają na oszacowanie dostępności żelaza dla erytropoezy, ale raczej nie wydają się ułatwiać różnicowania rodzajów niedokrwistości mikrocytarnej.

W przyszłości szerokie udostępnienie oznaczenia hepcydyny w surowicy dla potrzeb praktyki klinicznej może okazać się wysoce pomocne w diagnostyce i podejmowaniu decyzji terapeutycznych przy stwierdzeniu zaburzeń gospodarki żelazem i niedokrwistości. Małe stężenie hepcydyny w surowicy wyraźnie odróżnia stan niedoboru żelaza i anemii od anemii przewlekłych chorób lub niedoboru żelaza w IRIDA, odpornej na leczenie doustnymi preparatami żelaza [20].

LECZENIE

Doustne preparaty żelaza są zazwyczaj lekiem pierwszego wyboru po ustaleniu rozpoznania niedoboru żelaza. Najczęściej sięga się po preparaty soli żelaza w dawce 100–200 mg/dobę elementarnego żelaza, którego zawartość jest różna w poszczególnych produktach dostępnych na rynku. Ta droga podania wzbudza kontrowersje, gdy chodzi o pacjentów z aktywną chorobą zapalną jelit, z potwierdzeniem zakażenia *Helicobacter pylori* czy rozpoznaniem choroby trzewnej. Najczęściej w leczeniu doustnym wykorzystuje się siarczan żelazawy. Jego biodostępność wiąże się z wydolnością systemu absorpcji zależnego od DMT-1 i ferroportyny

i ma swoje określone granice. Niektórzy badacze zwracają uwagę na gorszą efektywność preparatów o dowolnym uwalnianiu substancji leczniczej, a nawet nie zalecają ich stosowania, gdyż z założenia najintensywniejsze wchłanianie żelaza następuje w dwunastnicy, a stopniowy i nieuchronny pasaż treści w przewodzie pokarmowym może uniemożliwić efektywne wchłanianie. Problemem w leczeniu może okazać się zła tolerancja i nasilone objawy uboczne ze strony przewodu pokarmowego, które występują stosunkowo często (u co najmniej 1/5 pacjentów) i zdecydowanie utrudniają skuteczną suplementację. Należy pamiętać, że sole żelaza podawane doustnie zmniejszają biodostępność wielu leków, w tym upośledzają wchłanianie antybiotyków z grupy chinolonów i tetracyklin. Konieczna jest więc szczegółowa analiza interakcji lekowych i ocena ryzyka przy politerapii. W profilaktyce czy leczeniu niedoboru żelaza można zastosować produkty zawierające hem. Odrębna, wydajna droga wchłaniania żelaza hemowego w przewodzie pokarmowym stanowi uzasadnienie dla leczenia alternatywnego do podawania soli żelaza [16, 34].

Określona grupa chorych nie odpowiada na leczenie doustnymi preparatami żelaza. Do przyczyn braku skuteczności terapii należą: ciężki zespół złego wchłaniania, zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka, stan po resekcji górnego odcinka przewodu pokarmowego, genetycznie uwarunkowana IRIDA oraz szereg schorzeń przebiegających ze wzrostem stężenia krążącej hepcydyny, mieszczących się w określeniu anemii w przewlekłym zapaleniu czy anemii chorób przewlekłych. W tych przypadkach sięga się po dożylnie preparaty żelaza jako jedyne podawane parenteralnie. Nie mogą one być stosowane w okresie ostrych zakażeń, w pierwszym trymestrze ciąży i u osób z potwierdzoną nadwrażliwością. Rezygnacja z preparatów dożylnych zawierających wysokocząsteczkowy dekstran żelaza znacznie zredukowała ryzyko wystąpienia ciężkiej anafilaktycznej reakcji, które w przeszłości stanowiło główne ograniczenie w stosowaniu preparatów dożylnych żelaza. Do działań ubocznych terapii należą nudności, wymioty, bóle głowy, bóle mięśni, bóle stawów i klatki piersiowej, świąd skóry, uczucie gorąca, a z laboratoryjnych – hipofosfatemia. Obecnie wykorzystuje się w leczeniu karboksymaltozę żelazową, niskocząsteczkowy dekstran żelaza, cukrzan żelaza, izomaltozyd żelaza i kompleks wodorotlenku żelaza z sacharozą. Zrezygnowano z zalecanej dawniej dawki testowej, a do wyliczenia docelowej dawki żelaza podanego dla wyrównania deficytu można posłużyć się wzorem Ganzoniego. Wielu autorów dostrzega jednak słabości tej metody w praktyce spowodowane częściowo przez ograniczenia związane z zaleceniami dawkowania zarejestrowanymi przez producentów preparatów. Liczba opracowanych jednoznacznych rekomendacji towa-

rzystw naukowych dotyczących skumulowanej dawki żelaza do podania dożylnego jest ograniczona. Pomocne są tabele szacujące deficyt żelaza wg stężenia hemoglobiny i masy ciała. Zwykle skumulowaną dawkę żelaza podawanego dożylnie ustala się na 1000–1500 mg [10, 35]. Leczenie rzeczywistego niedoboru tego pierwiastka w przewlekłych chorobach wątroby nie wymaga odrębnych zasad postępowania. Wyrównanie deficytu może nawet nie stanowić dużej trudności przy zastosowaniu preparatów doustnych. Pułapkę diagnostyczną może stwarzać jedynie ta postać anemii mikrocytarnej, której towarzyszy zespół objawów patologicznego gromadzenia żelaza z hemosyderozą wątroby łącznie (hipotransferynemia, niedobór DMT-1, anemia syderoblastyczna). U takich chorych niekompletna diagnostyka i pochopne użycie preparatów żelaza są błędne i szkodliwe. Należy natomiast pamiętać, że stosowanie preparatów dożylnych wymaga sprawnie funkcjonującego układu jednojądrzastych komórek fagocytujących. One bowiem odpowiadają za szybki wychwyt jonów żelaza podawanych dożylnie i stanowią jego źródło do dalszej dystrybucji do tkanek docelowych [16].

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015; 372: 485-6.
2. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1459-544.
3. McGuire S. World Health Organization. Comprehensive Implementation Plan on Maternal, Infant, and Young Child Nutrition. Geneva, Switzerland, 2014. *Adv Nutr* 2015; 6: 134-5.
4. Prentice AM, Mendoza YA, Pereira D, et al. Dietary strategies for improving iron status: balancing safety and efficacy. *Nutr Rev* 2017; 75: 49-60.
5. WHO. The global prevalence of anaemia in 2011. World Health Organisation, Geneva 2015.
6. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci* 2014; 19: 164-74.
7. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015; 372: 1832-42.
8. Hübscher SG. Iron overload, inflammation and fibrosis in genetic haemochromatosis. *J Hepatol* 2003; 38: 521-5.
9. Ko C, Siddaiah N, Berger J, et al. Prevalence of hepatic iron overload and association with hepatocellular cancer in end-stage liver disease: results from the National Hemochromatosis Transplant Registry. *Liver Int* 2007; 27: 1394-401.
10. Stein J, Connor S, Virgin G, et al. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7908-25.
11. Cirera I, Elizalde JI, Piqué JM, et al. Anaemia worsens hyperdynamic circulation of patients with cirrhosis and portal hypertension. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1697-702.

12. Zareifar S, Dehghani SM, Rahanjam N, et al. Prevalence of iron deficiency anemia in children with liver cirrhosis: a cross-sectional study. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2015; 9: 128-32.
13. Camaschella C, Pagani A, Nai A, et al. The mutual control of iron and erythropoiesis. *Int J Lab Hematol* 2016; 38 Suppl. 1: 20-6.
14. Staroń R, Stys A, Starzyński R, et al. Enterocyt – wąskie gardło metabolizmu żelaza. *Post Biol Kom* 2015; 43: 329-50.
15. Gulec S, Anderson GJ, Collins JF. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G397-409.
16. Nairz M, Theurl I, Wolf D, et al. Iron deficiency or anemia of inflammation? Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation. *Wien Med Wochenschr* 2016; 166: 411-23.
17. Markiewicz J, Sikorska K. Czy zaburzenia regulacji hepcydyny wpływają na mechanizmy odporności i nadmierne gromadzenie żelaza w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C? *Hepatologia* 2015; 15: 53-9.
18. Sikorska K, Bernat A, Wróblewska A. Nadmierne gromadzenie żelaza w marskości wątroby: patomechanizm molekularny i następstwa kliniczne. *Hepatologia* 2016; 16: 72-80.
19. Pietrangelo A. Genetics, genetic testing, and management of hemochromatosis: 15 years since hepcidin. *Gastroenterology* 2015; 149: 1240-51.
20. Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015: 8-13.
21. Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790: 682-93.
22. Diaz-Ochoa VE, Jellbauer S, Klaus S, et al. Transition metal ions at the crossroads of mucosal immunity and microbial pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol* 2014; 4: 2.
23. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, et al.; Portal Hypertension Collaborative Group. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 689-95.
24. Kessler SM, Barghash A, Laggai S, et al. Hepatic hepcidin expression is decreased in cirrhosis and HCC. *J Hepatol* 2015; 62: 977-9.
25. Maheshwari A, Mishra R, Thuluvath PJ. Post-liver-transplant anemia: etiology and management. *Liver Transpl* 2004; 10: 165-73.
26. an Rijnsoever M, Galhenage S, Mollison L, et al. Dysregulated erythropoietin, hepcidin, and bone marrow iron metabolism contribute to interferon-induced anemia in hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res* 2016; 36: 630-4.
27. Banerjee D, Reddy KR. Review article: safety and tolerability of direct-acting anti-viral agents in the new era of hepatitis C therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 674-96.
28. Salmerón J, Vinaixa C, Berenguer R, et al. Alhambra Spanish Study Group. Effectiveness and safety of first-generation protease inhibitors in clinical practice: hepatitis C virus patients with advanced fibrosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9163-74.
29. Matsumoto N, Ikeda H, Shigefuku R, et al. Hemoglobin decrease with iron deficiency induced by daclatasvir plus asunaprevir combination therapy for chronic hepatitis C virus genotype 1b. *PLoS One* 2016; 11: e0151238.
30. Siddique A, Nelson JE, Aouizerat B, et al. Iron deficiency in patients with nonalcoholic fatty liver disease is associated with obesity, female gender, and low serum hepcidin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1170-8.
31. Ruivard M, Lainé F, Ganz T, et al. Iron absorption in dysmetabolic iron overload syndrome is decreased and correlates with increased plasma hepcidin. *J Hepatol* 2009; 50: 1219-25.
32. Bustinduy AL, Parraga IM, Thomas CL, et al. Impact of polyparasitic infections on anemia and undernutrition among Kenyan children living in a schistosoma haematobium-endemic area. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 88: 433-40.
33. Chang Cojulun A, Bustinduy AL, Sutherland LJ, et al. Anemia among children exposed to polyparasitism in Coastal Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 2015; 93: 1099-105.
34. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al.; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011; 60: 1309-16.
35. Koch TA, Myers J, Goodnough LT. Intravenous iron therapy in patients with iron deficiency anemia: dosing considerations. *Anemia* 2015; 2015: 763576. doi.org/10.1155/2015/763576.

PRACA POGLĄDOWA

Odwracalność włóknienia u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C. Cechy morfologiczne i ich ewolucja

Reversibility of fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Morphological features and their evolution

Andrzej Gabriel¹, Paweł Radłowski², Michał Kukła³¹Katedra i Zakład Histologii i Embriologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach²NZOZ Przychodnia Lekarza Rodzinnego RW Medica Sp. z o.o. w Zabrze³Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ADRES DO KORESPONDENCJI: Andrzej Gabriel, Katedra i Zakład Embriologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Jordana 19, 41-800 Zabrze, e-mail: angabriel@wp.pl

STRESZCZENIE

Proces włóknienia jest odpowiedzią organizmu na przewlekłe uszkodzenia wątroby wywołane przez różne czynniki, np. wirusy hepatotropowe, czynniki toksyczne, zaburzenia metaboliczne i procesy autoimmunologiczne. Do niedawna uważano, że proces włóknienia w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C (PZW typu C) jest nieodwracalny. Włączenie do leczenia preparatów interferonu z rybawiryną, a obecnie leków przeciwwirusowych nie tylko zwiększyło znacznie odsetek pacjentów, u których zahamowano patologiczną przebudowę mięszu wątroby, lecz także pozwoliło na uaktywnienie procesów regeneracji i regresji włóknienia. W poniższym artykule przedstawiono obecny stan wiedzy na temat mechanizmów związanych z procesem regresji włóknienia wątroby i cechy morfologiczne, jakie mu towarzyszą. Omówiono ewolucję pojawiania się cech morfologicznych zespołu reparacyjnego wątroby w zależności od wartości ekspresji transformującego czynnika wzrostu β w biopsatach wątroby u pacjentów z PZW typu C.

SŁOWA KLUCZOWE: włóknienie wątroby, zapalenie wątroby, odwracalność włóknienia wątroby, przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C.

ABSTRACT

The fibrosis process is the response of the organism to chronic liver damage caused by various factors, hepatotropic viruses, toxic agents, metabolic disorders and autoimmune processes. Until recently, the fibrosis in chronic hepatitis C (CHC) is irreversible. Inclusion in treatment of interferon with ribavirin and antiviral drugs not only increased significantly the percentage patients whose pathological reconstruction of the liver parenchyma has been suppressed, but also allows for the activation of processes regeneration and regression of fibrosis. The following article outlines the current state of the art of mechanisms related to the process of regression of liver fibrosis and discusses the morphological features that accompany. Discussed aspects evolution of the appearance of morphological features of the liver reparation syndrom according to values of expression transforming growth factor β (TGF- β) in hepatic biopsy in patients with CHC.

KEY WORDS: hepatic fibrosis, hepatitis, reversibility of liver fibrosis, chronic viral hepatitis.

WSTĘP

Włóknienie wątroby jest procesem związanym z zaburzeniem dynamicznej równowagi pomiędzy syntezą a degradacją prawidłowych białek macierzy zewnątrzkomórkowej (*extracellular matrix* – ECM) [1, 2].

Skutkiem tego jest odkładanie się kolagenu w miejscach martwicy i tworzenie się blizn łącznotkankowych (tzw. gojenie *per secundam*), w przeciwieństwie do pełnej regeneracji hepatocytów i naprawy macierzy pozakomórkowej, które prowadzą do całkowitej regeneracji wątroby bez pozostawienia śladu (gojenie *per*

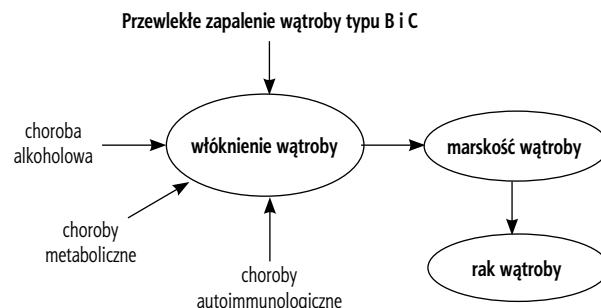
primam). W prawidłowej wątrobie znajduje się 2–3 g kolagenu na 100 g wysuszonej i pozbawionej tłuszczu tkanki. Zwiększenie ilości kolagenu powyżej tej wartości określa się jako patologiczne włóknienie [3].

Proces włóknienia jest odpowiedzią organizmu na przewlekłe uszkodzenie wątroby wywołane przez różne czynniki, np. wirusy hepatotropowe, czynniki toksyczne, zaburzenia metaboliczne i procesy autoimmunologiczne [4]. Każda przewlekła choroba wątroby może powodować włóknienie, którego końcowym stadium jest marskość i trwała niewydolność wątroby [5].

Na rycinie 1 przedstawiono schematycznie czynniki mające wpływ na ewolucję procesu włóknienia wątroby.

PATOGENEZA WŁÓKNIENIA

Włóknienie wątroby jako skutek procesów zapalno-martwiczych nie jest procesem ciągłym, ale ma okresy przyspieszenia, zwolnienia, a nawet braku postępu. W patogenezie włóknienia wątroby bierze udział wiele typów komórek [komórki gwiaździste (*hepatic stellate cells* – HSCs), komórki Kupffera, hepatocyty, komórki nabłonka przewodów żółciowych i komórki śródbłonka naczyń zatokowych] oraz składniki macierzy pozakomórkowej (kolagen, glikoproteiny i proteoglikany) [6–11]. W procesie powstawania przeseł włóknistych odkładają się i gromadzą wczesne depozyty molekularne macierzy pozakomórkowej w przestrzeniach Dissego, powstaje rozplam śródbłonka naczyniowego, co prowadzi do kapilaryzacji zatok i zaburzenia funkcji wątroby. Molekularne mechanizmy włóknienia wątroby nie są w pełni poznane. Rozwój tkanki łącznej w wątrobie charakteryzuje proliferacja niektórych komórek i gromadzenie się składników macierzy pozakomórkowej, co wymaga udziału wielu mediatorów, w tym cytokin, czynników wzrostowych, do których należą: płytkowy czynnik wzrostu (*platelet derived growth factor* – PDGF), nabłonkowy czynnik wzrostu (*epidermal growth factor* – EGF), czynnik wzrostu fibroblastów (*fibroblast growth factor* – FGF), insulino-podobny czynnik wzrostu (*insulin-like growth factor* – IGF), transformujący czynnik wzrostu β (*transforming growth factor* β – TGF- β) oraz interleukiny 1, 4, 6 (IL-1, IL-4, IL-6) [11, 12]. Czynnikiem inicjującym proces włóknienia jest niedotlenienie, które uruchamia neoangiogenezę i proliferację komórek śródbłonka oraz indukuje aktywację i ewolucję HSCs do komórek o fenotypie miofibroblastów. Te aktywne i proliferujące komórki wydzielają TGF- β 1. Transformujący czynnik wzrostu β 1 jest również syntetyzowany przez komórki Kupffera i komórki śródbłonka naczyń zatokowych, które dodatkowo pobudzają HSCs i syntezę macierzy zewnątrzkomórkowej [13]. Pobudzone HSCs odpo-



RYCINA 1. Czynniki powodujące progresję włóknienia wątroby

wiadają także za zwiększoną produkcję aktywny mięśni gładkich, która stymuluje wytwarzanie kolagenu. Innym czynnikiem wpływającym na aktywność HSCs jest wydzielana przez komórki Kupffera metaloproteinaza macierzy pozakomórkowej 9 (*matrix metalloproteinase 9* – MMP-9), która powoduje syntezę kolagenu poprzez indukcję TGF- β [14, 15]. Kolejnym czynnikiem aktywującym przemianę HSCs do aktywnej postaci miofibroblastów jest aktywny proces zapalny, objawiający się naciekami zapalnymi złożonymi z limfocytów i neutrofilów, które wydzielają na drodze parakrynnnej i autokrynnnej cytokiny powodujące włóknienie. Transformujący czynnik wzrostu β 1 pobudza komórki mezenchymalne do syntezy innych substancji macierzy komórkowej, takich jak prokolagen I i III, fibronektyna oraz laminina. Należy także pamiętać o niektórych adipokinach, które są także czynnikami aktywującymi HSCs, a tym samym stymulującymi włóknienie wątroby. Leptyna, której stężenie wzrasta w przewlekłych chorobach wątroby, jest dotychczas najlepiej poznaną adipokiną. Ekspresja receptorów dla tej adipokiny na HSCs wzrasta wraz ze stopniem ich aktywacji [16]. Leptyna syntetyzowana jest głównie przez adipocyty, a jej poziom jest proporcjonalny do masy tkanki tłuszczowej i znacznie wzrasta u pacjentów z otyłością brzuszną, insulinoopornością i cukrzycą. Wydzielane przez komórki Kupffera reaktywne cząsteczki tlenu (*reactive oxygen species* – ROS) to następny czynnik stymulujący aktywność HSCs i syntezę kolagenu [17]. Dodatkowo dochodzi do zmniejszenia syntezy tlenu azotu przez HSCs i komórki Kupffera, który ma działanie przeciwne do stymulującego działania ROS. Czynnikiem odpowiedzialnym za końcowy efekt procesu włóknienia wątroby i stabilizację włókien tkanki łącznej, a także nowo powstałych naczyń krwionośnych wątroby jest TGF- β 1. Opisywana jest zależność pomiędzy stężeniem TGF- β 1 w tkance wątroby i stężeniem tej cytokiny w surowicy. Stwierdzono również zależność pomiędzy stężeniem TGF- β 1 w surowicy i w tkance wątroby a stopniem zaawansowania włóknienia i zasięgiem stłuszczenia [18–21].

DEGRADACJA MACIERZY ZEWNĄTRZKOMÓRKOWEJ

Istnieją dwa rodzaje degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej w wątrobie: pierwsza to rozerwanie macierzy o małej gęstości w prawidłowej wątrobie (patologiczna degradacja macierzy), natomiast druga – degradacja nadmiaru tkanki włóknistej, która pomaga w odbudowie prawidłowej architektury uszkodzonej wątroby (rekonstrukcyjna degradacja macierzy). W określanej jako patologiczna degradacja macierzy komórkowej wczesnej degradacji macierzy prawidłowego śródbłonka biorą udział MMP-2 (żelatynaza A) i MMP-9 (żelatynaza B). Powodują one degradację kolagenu IV. Stromielizyna 1 przyczynia się do degradacji proteoglikanów i glikoprotein. MMP-1 jest przypuszczalnie główną proteazą, która degraduje kolagen typu 1 (główny kolagen występujący we włóknieniu wątroby).

ODWRACALNOŚĆ WŁÓKNIENIA POPRZEC APOPTOZĘ AKTYWNYCH KOMÓREK GWIAZDZISTYCH

Są dwie możliwości zahamowania aktywności HSCs, które wynikają z obserwacji doświadczalnych w ostrym uszkodzeniu wątroby, gdzie podczas odbudowy zniszczonych tkanek obserwuje się zmniejszenie liczby HSCs. Jedną z nich jest odwracalność (zablokowanie) aktywacji tych komórek, a drugą – ich apoptoza [22]. W modelu doświadczalnym u szczurów stwierdzono nasiloną apoptozę HSCs po użyciu gliotoksyny, która jest toksyną wydzielaną przez niektóre grzyby [23].

ROLA BIOPSJI WĄTROBY W OCENIE AKTYWNOŚCI I ZASIĘGU WŁÓKNIENIA

Biopsja wątroby, czyli ocena histopatologiczna, była do niedawna złotym standardem niezbędnym do oceny zaawansowania włóknienia i jego dystrybucji przed kwalifikacją do leczenia w przebiegu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B i C (PZW typu B i C). Za pomocą skali ilościowej można oceniać w biopsjach wątroby stopień aktywności zapalnej (*grading*) oraz zasięg włóknienia i przebudowę architektury narządu (*staging*) wg różnych skal półilościowych [24–26]. Inną metodą jest oznaczenie procentowej powierzchni kolagenu w biopsjach za pomocą analizy cyfrowej obrazu z zastosowaniem metod morfometrycznych [27, 28]. Obecne standardy nie nakazują obligatoryjnej oceny procesu włóknienia w czasie leczenia na podstawie analizy histopatologicznej. Jednak biopsja wątroby okazuje się najlepszą for-

mą zarówno dokładnego monitorowania, jak i oceny dynamiki włóknienia w PZW typu C [29, 30]. Niestety nie istnieje system i klasyfikacja histopatologiczna oceniająca ilościowo zaawansowanie cech morfologicznych regresji włóknienia.

OBSERWACJE KLINICZNE DOTYCZĄCE ODWRACALNOŚCI WŁÓKNIENIA

Przez wiele lat uważano, że włóknienie wątroby i jej marskość jest procesem nieodwracalnym, i szczególną uwagę poświęcano zahamowaniu patologicznej przebudowy mięszu wątroby. Obecnie wykazano zarówno na modelach zwierzęcych, jak i u ludzi, że marskość wątroby jest odwracalna w niektórych przypadkach, po usunięciu przyczyny, która ją wywołała [31–33]. W wielu doniesieniach potwierdzono istnienie regresji włóknienia pod wpływem skutecznego leczenia przeciwwirusowego [34, 35]. Włóknienie musi być zastąpione przez proces regeneracji nowo formujących się hepatocytów, co prowadzi do odtworzenia normalnej architektury zrazikowej wątroby. Istnieją trzy warunki zaistnienia zjawiska regresji włóknienia. Pierwszym warunkiem jest trawienie włókien kolagenowych, które zostaje uruchomione poprzez wydzielanie i aktywność MMPs. Drugi warunek regresji włóknienia to powstanie regeneracji mięszu po zatrzymaniu procesu zapalnego jako wczesnej odpowiedzi na leczenie. Wiek pacjenta, zasięg martwicy oraz liczba cykli regeneracyjnych określają potencjał regeneracyjny. W dokonanej marskości zanikowej potencjał regeneracyjny maleje, a odwracalność włóknienia jest niemożliwa. Trzecim bardzo ważnym i restrykcyjnym warunkiem jest przemiana budowy guzkowej w struktury prawidłowych zrazików [36]. Nowe przestrzenie wrotne powstają po zaniknięciu włóknienia, jednak ten proces jest niemożliwy u chorych z zakrzepicą w krążeniu wrotnym lub centralnym [37]. Zaskakującymi wynikami były doniesienia pojedynczych autorów, w których stwierdzono, że poprawa histopatologiczna dotycząca zmniejszenia zasięgu włóknienia dotyczyła nie tylko pacjentów z trwałą odpowiedzią na leczenie i eliminacją HCV, lecz także chorych, u których mimo intensywnej terapii przeciwwirusowej nie uzyskano zadowalających wyników i zahamowania replikacji wirusa [18, 34, 38].

W ostatnich latach opublikowano niewiele badań dotyczących odwracalności włóknienia wątroby w PZW typu C. Być może jest to spowodowane faktem, że obecnie biopsja wątroby nie jest już złotym standardem w ocenie zasięgu włóknienia i analizę morfologiczną zastąpiły nieinwazyjne metody, takie jak elastografia. Nieinwazyjne metody wyeliminowały czynniki ryzyka wystąpienia powikłań po biopsji, są

bardziej użyteczne w długotrwałej obserwacji przebiegu włóknienia u pacjentów z PZW typu C [39, 40]. W metaanalizie obejmującej 6 doniesień z udziałem 137 pacjentów z marskością wątroby po skutecznej terapii pegylovanym interferonem i rybawiryną regresję włóknienia stwierdzono u 73 (53%) pacjentów, chociaż zakres procentowany występowania regresji włóknienia wynosił 24–83%. Regresja włóknienia była definiowana jako zmniejszenie zasięgu poniżej F3 w skali METAVIR lub Ishaka. Autorzy stwierdzili trzykrotny wzrost szansy na wystąpienie zjawiska cofania się marskości u chorych z trwałą odpowiedzią na leczenie (*sustained virologic response* – SVR). Regresja włóknienia jest mniej prawdopodobna u chorych z zaawansowanymi klinicznie objawami marskości lub w marskości dokonanej [41, 42].

MORFOLOGICZNE CECHY REGRESJI WŁÓKNIENIA

Cechy morfologiczne regresji włóknienia zostały opisane przez Wanlessa i wsp. nazwane zespołem reparacyjnym wątroby [3]. W skład tych cech wchodzi: delikatne perforowane przęsła włókniste, izolowane grube włókna kolagenowe, delikatne okołowrotne kolce włókniste tworzące układy promieniste, resztki niepełnych przestrzeni wrotnych, resztki żył wątrobowych z wypadającymi hepatocytami, przęsła poprzedzielane przez hepatocyty, małe guzki regeneracyjne, osamotnione żyły. Delikatne perforowane przęsła włókniste to przęsła niekompletne o liniowym, najczęściej zagiętym kształcie. Izolowane grube włókna kolagenowe to grube wiązki kolagenu położone w zrazikach bez łączności z przestrzeniami wrotnymi. Okołowrotne układy promieniste są tworzone przez włókna o promienistym przebiegu wychodzące poza przestrzenie wrotne, lecz bez kontaktu z innymi przestrzeniami wrotnymi i żyłami centralnymi w zrazikach. Resztkowe utkanie żył z wypadającymi hepatocytami to żyły mające w swoim świetle pojedyncze hepatocyty. Przęsła włókniste poprzedzielane hepatocytami są przęsłami włóknistymi zawierającymi grupy dwóch lub więcej hepatocytów znajdujących się poza przestrzenią wrotną rozdzielających włókna kolagenowe. Małe guzki regeneracyjne stanowią skupiska hepatocytów zawierające nie więcej niż 10 komórek, zmieszane z drobnymi regenerującymi przewodnikami żółciowymi. Osamotnione nieprawidłowe żyły to żyły położone w zrazikach blisko przestrzeni wrotnych. Resztki przestrzeni wrotnych to przestrzenie zawierające kilka elementów, takich jak tętniczka, której nie towarzyszą przewody żółciowe lub przewody bez towarzyszącej tętniczki. W tych przestrzeniach nie ma żyły wrotnej. W resztkowej przestrzeni wrotnej mniej jest kolagenu

strukturalnego w porównaniu z prawidłową przestrzenią wrotną w zdrowej wątrobie.

Istnieje niewiele badań analizujących wpływ różnych czynników na cechy morfologiczne zespołu reparacyjnego. W badaniu Radłowskiego oceniano wpływ czynników epidemiologicznych, takich jak płeć, wiek, wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI), czas trwania choroby, na występowanie morfologicznych cech regresji włóknienia w PZW typu C [43]. W badaniu wzięło udział 70 pacjentów (40 mężczyzn i 30 kobiet) z PZW typu C, u których po zakończeniu leczenia interferonem i rybawiryną w czasie 6–12 miesięcy wykonano kontrolną biopsję wątroby. Oceniono morfologiczne cechy regresji włóknienia w zależności od wartości indeksu regresji włóknienia oraz wykonano analizę związku ekspresji TGF- β 1 w zrazikach i przestrzeniach wrotnych z cechami morfologicznymi regresji włóknienia.

Poszukiwanie parametrów świadczących o procesie regresji włóknienia wątroby obejmowało ocenę jakościową oraz ilościową występowania następujących cech: zanikające perforowane przęsła kolagenowe, izolowane grube wiązki kolagenu, okołowrotne układy promieniste włókien kolagenu, nieprawidłowe osamotnione żyły w zrazikach, kolce włókniste okołowrotne bez łączności z przestrzeniami wrotnymi i żyłami centralnymi. Kolejnym zagadnieniem było wprowadzenie pojęcia współczynnika regresji włóknienia jako zmiany wartości punktowych zasięgu włóknienia uzyskanej po zakończeniu leczenia.

U chorych, u których wystąpiła regresja włóknienia, obserwowano zmniejszenie wartości ekspresji TGF- β 1 w czasie zanikania włóknienia. U chorych w początkowej fazie regresji (redukcja wartości współczynnika o 1 pkt) najwyższe wartości obserwowano w przestrzeniach wrotnych, natomiast u chorych w późniejszej fazie regresji (zmniejszenie współczynnika o 2 pkt) najwyższe wartości ekspresji TGF- β 1 występowały w zrazikach. Analiza wartości indeksu ekspresji TGF- β 1 w zależności od częstości występowania poszczególnych cech morfologicznych regresji włóknienia wykazała, że ekspresja TGF- β 1 w przestrzeniach wrotnych korelowała dodatnio z częstością występowania układów promienistych włókien kolagenowych. W związku z tym układy promieniste okołowrotne są wczesną cechą zanikania włókien kolagenowych. Dodatkowo regresja włóknienia wątroby była związana ze zmniejszeniem BMI w trakcie leczenia. U mężczyzn stwierdzono mniejszy współczynnik regresji włóknienia, co przejawiało się statystycznie istotnie rzadszym występowaniem układów promienistych włókien kolagenowych. Starszy wiek (50–70 lat) korelował z mniejszymi wartościami współczynnika regresji włóknienia i częstym występowaniem

samotnych żył jako jednej z cech regresji włóknienia. Zmniejszenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) w trakcie leczenia korelowało pozytywnie z częstym występowaniem nieprawidłowych samotnych żył. Płeć, wiek, czas trwania choroby i wartości aktywności ALAT przed leczeniem nie były czynnikami, które miały wpływ na występowanie zjawiska regresji włóknienia.

Poglądy naukowców dotyczące odwracalności włóknienia ewoluowały wraz z postępem w leczeniu PZW typu C. Początkowo uważano, że występowanie regresji włóknienia wątroby nie jest możliwe. Następnie uznano zakażenie w starszym wieku (po 40. roku życia), czas trwania choroby, wiek, płeć męską, nadwagę i otyłość za czynniki, które mają niekorzystny wpływ na odwracalność procesu włóknienia. Powyższe czynniki można określić jako „czynniki własne” chorego wpływające znacznie na dynamikę włóknienia. Istotne znaczenie dla uzyskania jak najlepszych wyników leczenia ma utrata masy ciała w trakcie leczenia [26, 44]. Piche i wsp. przypisują bardzo dużą rolę zmniejszeniu wartości BMI, co wiąże się z redukcją stężenia leptyny w surowicy, a to bezpośrednio może się przekładać na zwiększenie efektywności procesu regresji włóknienia [45].

Podsumowując – najwcześniejszą cechą morfologiczną dokonującej się regresji włóknienia jest obecność w biopsjach układów promienistych włókien kolagenowych wokół przestrzeni wrotnych i obecność grubych osamotnionych wiązek kolagenu. Występowanie tych dwóch cech koreluje z dużymi wartościami indeksu ekspresji TGF- β 1. Indeks ekspresji TGF- β 1 zależy od fazy regresji włóknienia ocenianej na podstawie indeksu punktowego. Jest on wysoki we wczesnej fazie regresji włóknienia i maleje w miarę zanikania włóknienia w przestrzeniach wrotnych, a następnie w zrazikach. Nie można wykluczyć, że poziom TGF- β 1 zmniejsza się wraz z pojawianiem się regresji włóknienia, ponieważ u pacjentów, którzy zareagowali na leczenie przeciwwirusowe, stwierdzono zmniejszenie wartości poziomu tej cytokiny w surowicy [46]. W dostępnym piśmiennictwie dotychczas nie ma innych badań analizujących cechy morfologiczne, jakie mogą się pojawić w czasie regresji włóknienia u chorych z PZW typu C.

Procesowi remodelowania macierzy pozakomórkowej towarzyszy kolonizacja obszarów włóknistych przez nowe hepatocyty. Guzki regeneracyjne po zaniku przęseł włóknistych, które je otaczały, tworzą kompleksy makroguzków, w których znajdują się liczne hiperplastyczne hepatocyty, położone w pobliżu resztek przęseł kolagenowych. W tych kompleksach regeneracyjnych powstają nowe jednostki mikrokrążenia z udziałem głównie tętniczek. Szerokie przęśla włókniste są kompletną barierą dla normalnego funkcjonowania mięszu wątroby. Delikatne przęśla włókniste

pozwalają na komunikowanie się pomiędzy sąsiednimi populacjami hepatocytów. Te populacje hepatocytów mogą przekraczać barierę tkanki włóknistej, jeżeli przęsło zostanie zdegradowane przez enzymy proteolityczne. Istnieje pewne *continuum* histologicznej budowy wątroby od marskości drobnoguzkowej, mieszanej do wielkoguzkowej, którą Wanless nazwał konglomeratem regeneracyjnym, aż po niekompletną przęślową marskość, która czasami jest wczesnym stadium odwracalności marskości. Często rozpoznawana przez patomorfologów niekompletna przęślowa marskość jest wynikiem regresji włóknienia i powinna być oceniana jako zanikająca marskość. Istotne dla zrozumienia procesu regresji włóknienia jest ustalenie, ile miejsc włóknienia mięszu wątroby może powrócić do normalnej budowy. Potencjalnym czynnikiem mającym wpływ na odwracalność włóknienia jest czas trwania marskości, ponieważ długi okres rozwoju włókien kolagenowych wpływa na mniejszą ich wrażliwość na degradację przez MMPs. Duża masa włókien tworzących blizny także wiąże się z ich mniejszą wrażliwością na działanie enzymów degradujących kolagen. Celem leczenia chorych z zaawansowanym stadium włóknienia lub marskością powinno być zwalczanie pierwotnej choroby wątroby lub dążenie do zmniejszenia gromadzenia się włókien kolagenowych tworzących bliznowate obszary w mięszu wątroby.

RACJONALNE I POTENCJALNE KIERUNKI LECZENIA PROWADZĄCEGO DO REGRESJI WŁÓKNIENIA

1. Wczesne rozpoznanie przyczyny i leczenie pierwotnej choroby zapobiegające dalszemu uszkodzeniu wątroby.
2. Utrzymywanie odpowiedniej masy ciała i unikanie czynników mogących przyspieszać progresję włóknienia.
3. Zmniejszenie nacieków zapalnych i odpowiedzi własnej immunologicznej na działanie aktywowanych HSCs.
4. Bezpośrednie oddziaływanie na zmniejszenie pobudzenia HSCs.
5. Neutralizowanie proliferacyjnej, pro-włóknieniowej i prozapalnej reaktywności HSCs.
6. Stymulowanie apoptozy komórek gwiaździstych.
7. Wzrost degradacji macierzy blizny łącznotkankowej poprzez stymulowanie komórek produkujących proteazy macierzy pozakomórkowej oraz obniżenie aktywności jej inhibitorów.

Konieczne są dalsze badania analizujące występowanie poszczególnych cech morfologicznych pojawiających się na kolejnych etapach cofania się włóknienia. Funkcjonujący powszechnie schemat myślenia oce-

nającego fibroplazję kolagenową jedynie jako proces postępujący jest przestarzały. Należy odejść od definicji pojęcia marskości jako procesu nieodwracalnego, ponieważ istnieją potwierdzone fakty świadczące o odwracalności tego zjawiska. Badania naukowe z zastosowaniem powtarzanych biopsji wątroby mogą prowadzić do opracowania skali oceny morfologicznej regresji włóknienia opartej na cechach zdefiniowanego i cytowanego wcześniej zespołu reparatornego wątroby.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Arthur MJ. Fibrosis and altered matrix degradation. *Dig* 1998; 59: 376-80.
- Kjaergard LL, Krogsgaard K, Gluud C. Interferon alpha with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2001; 323: 1151-5.
- Wanless IR, Nakashima E, Morris S. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1599-607.
- Arif A, Levine RA, Sanderson SO, et al. Regression of fibrosis in chronic hepatitis C after therapy with interferon and ribavirin. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1425-30.
- Plebani M, Burlina A. Biochemical markers of hepatic fibrosis. *Clin Biochem* 1991; 24: 219-39.
- Alcolado R, Arthur MJ, Iredale JP. Pathogenesis of liver fibrosis. *Clin Sci* 1997; 92: 103-12.
- Benyon RC, Arthur MJ. Mechanism of hepatic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 75-85.
- Friedman SL. The cellular basis of hepatic fibrosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1828-35.
- Gulubova MV, Stoyanov HD, Julianov AF, et al. Immunohistochemical detection of collagen type III and IV in relation with transforming of Ito cells in liver sinusoids of patients with reactive biliary hepatitis. *Acta Histochemica* 1999; 101: 213-28.
- Schuppan D. Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver: collagens and glycoproteins. *Sem Liv Dis* 1990; 10: 1-10.
- Schurch W, Seemayear TA, Gabbiani G. The myofibroblast. A quarter century after its discovery. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 141-7.
- Pierce GB, Berg JV, Rudolph R, et al. Platelet-derived growth factor-BB and transforming growth factor beta-1 selectively modulate glycosaminoglycans, collagen and myofibroblast in excisional wounds. *Am J Pathol* 1991; 138: 629-46.
- Carr BI, Hayashi I, Brany EL, Moses HL. Inhibition of DNA synthesis in rat hepatocytes by platelet-derived type B transforming growth factor. *Cancer Res* 1986; 46: 2330-4.
- Gressner AM, Lotfi S, Gressner G, et al. Synergism between hepatocytes and Kupffer cells in the activation of FAT storing cells (perisinusoidal lipocytes). *J Hepatol* 1993; 19: 117-32.
- Matsuoka M, Tsukamoto H. Stimulation of hepatic lipocyte collagen production by Kupffer cell-derived transforming growth factor beta: implication for a pathogenetic role in alcoholic liver fibrogenesis. *Hepatology* 1990; 11: 599-605.
- Potter JJ, Womack L, Mezey E, et al. Transdifferentiation of rat hepatic stellate cells results in leptin expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 244: 178-82.
- Nieto N, Friedman SL, Greenwel P, et al. CYP2E1-mediated oxidative stress induces collagen type I expression in rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 1999; 30: 987-96.
- Castillo A, Prieto J, Fausto N. Transforming growth factors beta 1 and alpha in chronic liver disease. Effects of interferon alpha therapy. *N Eng J Med* 1991; 324: 933-40.
- Murawaki Y, Nishimura Y, Ikuta Y, et al. Plasma transforming growth factor-beta-1 concentration in patient with chronic viral hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 680-4.
- Nelson DR, Gonzales-Peralta RP, Qian K, et al. Transforming growth factor-beta-1 in chronic hepatitis. *C J Viral Hepat* 1997; 4: 29-35.
- Gabriel A, Żiółkowski A, Radłowski P, et al. Hepatocyte steatosis in HCV patients promotes fibrosis by enhancing TGF-beta liver expression. *Hepatology* 2008; 38: 141-6.
- Petrea M, Martins-Green M. Cell-ECM interaction in repair and regeneration. In: *Handbook of Stem Cells (Second Edition)* Atala A, Lanza R. Volume 1. Canada. Elsevier 2013; 191-226.
- Wright MC, Issa R, Smart DE, et al. Gliotoxin stimulate of apoptosis human et rat stellate cells and enhances of resolution of liver fibrosis in rats. *Gastroenterology* 2001; 121: 685-98.
- Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, et al. Classification of chronic viral hepatitis, diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-20.
- Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 1991; 13: 372-4.
- Poynard T, Mc Hutchison M, Trepo C, et al. Impact of pegylated interferon alfa 2-B and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122: 1303-13.
- Calvaruso V, Dhillon AP, Tsochatzis E, et al. Liver collagen proportionate area predicts decompensation in patients with recurrent hepatitis C virus cirrhosis after liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1227-32.
- Manousou P, Burroughs AK, Tsochatzis E, et al. Digital image analysis of collagen assessment of progression of fibrosis in recurrent HCV after liver transplantation. *J Hepatol* 2013; 58: 962-8.
- Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens M, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134: 960-74.
- Yoshioka K, Kawabe N, Hashimoto S. Transient elastography: applications and limitations. *Hepatology* 2008; 38: 1063-8.
- Carr BI, Hayashi I, Brany EL, et al. Inhibition of DNA synthesis in rat hepatocytes by platelet-derived type B transforming growth factor. *Cancer Res* 1986; 46: 2330-4.
- Oberti F, Valesia E, Pilette C. Non-invasive diagnosis of hepatitis fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 126: 981-5.
- Manne V, Akhtar, Saab S, et al. Cirrhosis regression in patients with viral hepatitis B and C: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 76-84.
- Bedossa P. Reversibility of hepatitis B virus cirrhosis after therapy: who and why? *Liver Int* 2015; 35 Suppl. 1: 78-81.
- Calvaruso V, Craxi A. Regression of fibrosis after HBV antiviral therapy. Is cirrhosis reversible? *Liver Int* 2014; 34 Suppl. 1: 85-90.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P, et al. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 2002; 349: 825-33.
- Schurch W, Seemayear TA, Gabbiani G. The myofibroblast. A quarter century after its discovery. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 141-7.
- Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-69.
- Poynard T, Mc Hutchison J, Manns M, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology* 2002; 122: 1303-13.

40. Reichard O, Glaumann H, Weiland O. Long-term histological outcome in patients with chronic hepatitis C treated repeatedly with interferon alpha 2-b without sustained response. *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 383-9.
41. Saracco G, Ciancio A, Olivero A, et al. A randomized 4-arm multicenter study of interferon alpha 2b plus ribavirin in the treatment of patients with chronic hepatitis C not responding to interferon alone. *Hepatology* 2001; 34: 133-8.
42. Poynard T, Moussalli J, Munteanu M, et al. Slow regression of liver fibrosis presumed by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013; 59: 675-83.
43. Radłowski P. Ocena odwracalności włóknienia wątroby u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C. Rozprawa doktorska, Śląska Akademia Medyczna w Katowicach, Zabrze 2006.
44. Asma A, Robert A, Levine R, et al. Regression of fibrosis in chronic hepatitis C after therapy with interferon and ribavirin. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1425-30.
45. Piche T, Vandenbos F, Abakar-Mahamat A, et al. The severity of liver fibrosis is associated with high leptin levels in chronic hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 2004; 11: 91-6.
46. Hirofumi T, Sumio K, Shinji T, et al. Reduced plasma transforming growth factor-beta1 levels in patient with chronic hepatitis C after interferon alpha therapy: associated with regression of hepatic fibrosis. *J Hepatol* 1999; 30: 1-7.

PRACA POGLĄDOWA

Nadzór nad pacjentami z nadciśnieniem wrotnym w przebiegu marskości wątroby

Surveillance for portal hypertension in the course of liver cirrhosis

Anna Piekarska, Kamila Wójcik-Cichy

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ADRES DO KORESPONDENCJI: Anna Piekarska, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź, e-mail: +48 42 251 60 98

STRESZCZENIE

Rozwój nieinwazyjnych technik oceny włóknienia wątroby ułatwia ocenę zaawansowania choroby wątroby i nadciśnienia wrotnego. W pracy przedstawiono praktyczne zasady wysunięcia podejrzenia i rozpoznania nadciśnienia wrotnego u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby, ustalone w Konsensusie diagnostyki i leczenia nadciśnienia wrotnego – Baveno VI. Podstawą diagnostyki zaawansowania choroby wątroby jest obecnie badanie elastograficzne, które pozwala wskazać chorych, u których nadciśnienie wrotne jest wysoce prawdopodobne (sztywność wątroby > 20 kPa). Ustalono zasady kwalifikowania chorych do badania endoskopowego oraz powtarzania oceny żyłaków przełyku. Następnie przedstawiono zasady pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwotoku z żyłaków przełyku, a także zasady leczenia krwotoku z żyłaków przełyku oraz zakrzepicy naczyń wątrobowych.

SŁOWA KLUCZOWE: nadciśnienie wrotne, marskość, elastografia, endoskopia, żyłaki przełyku, krwawienie do przewodu pokarmowego.

ABSTRACT

Development of non-invasive techniques for liver fibrosis assessment, facilitates the severity of liver disease and portal hypertension evaluation. The paper presents the practical arrangements for diagnosis of portal hypertension in patients with chronic liver disease, established in the Consensus diagnosis and treatment of portal hypertension – Baveno VI. Currently, the diagnostic standard of liver diseases severity is transient elastography, that identify patients with clinically significant portal hypertension (liver stiffness > 20 kPa). The principles of eligibility of patients for endoscopy and the principle of repeating the assessment of esophageal varices are described. The rules of primary and secondary prevention of gastroesophageal haemorrhage and the principles of treatment of esophageal bleeding and treatment of liver vessels thrombosis are presented in this paper.

KEY WORDS: portal hypertension, liver cirrhosis, transient elastography, endoscopy, esophageal varices, gastrointestinal bleeding.

WSTĘP

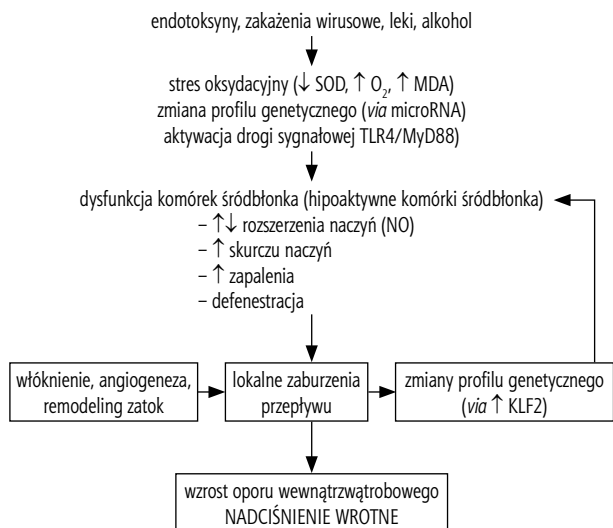
W ostatnich latach nastąpił intensywny rozwój technik oceny zaawansowania włóknienia wątrobowego oraz możliwości leczenia nadciśnienia wrotnego w przebiegu marskości wątroby.

W celu uporządkowania stanu wiedzy w tym zakresie od 1990 r. w Baveno (Włochy) odbywają się cykliczne spotkania badaczy tego problemu, które zostają podsumowane tzw. konsensusem Baveno. Ostatnia edycja zaleceń – Baveno VI – została opublikowana w 2015 r. i uwzględnia wyniki badań elastograficznych u chorych z nadciśnieniem wrotnym.

Nadciśnienie wrotne w przebiegu marskości wątroby jest definiowane jako zespół nieprawidłowości hemodynamicznych wywołujących najcięższe powikłania marskości wątroby w postaci wodobrzusza, encefalopatii wątrobowej oraz krwotoku z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

PATOGENEZA NADCIŚNIENIA WROTNEGO

Nadciśnienie wrotne jest skutkiem patologicznie zwiększonego oporu przepływu krwi wrotnej przez wątrobę. Opór przepływu jest spowodowany jednocześnie



RYCINA 1. Patogeneza nadciśnienia wrotnego wg [2]

mechaniczną przeszkodą, jaką wywołuje nagromadzenie tkanki łącznej, oraz zmniejszoną syntezą tlenu azotu przez wewnątrzwątrobowe komórki śródbłonna, co skutkuje aktywnym skurczem łożyska naczyń wrotnych, który inicjuje nadciśnienie wrotne. Zjawisko to wpływa na pozawątrobowe łożysko naczyniowe w krążeniu trzewnym i systemowym, co prowadzi do rozszerzenia naczyń tętniczych i formowania naczyń obocznych, co z kolei zwiększa przepływ naczyniowy w żyłę wrotną. Takie zwiększenie przepływu wrotnego nasila nadciśnienie wrotne. W przeciwieństwie do komórek śródbłonna w mikrokrążeniu wątrobowym, komórki śródbłonkowe krążenia trzewnego i systemowego działają nadaktywnie, zwiększając produkcję tlenu azotu. Zjawisko to także przyczynia się wtórnie do zwiększenia nadciśnienia wrotnego (ryc. 1).

ROZPOZNANIE NADCIŚNIENIA WROTNEGO

Klinicznie istotne nadciśnienie wrotne (*clinically significant portal hypertension* – CSPH) występuje u chorych na etapie skompensowanej marskości wątroby, zwanej także skompensowaną zaawansowaną przewlekłą chorobą wątroby (*compensated advanced chronic liver disease* – cACLD).

Według konsensusu Baveno VI aktualne rekomendacje uznają ocenę sztywności wątroby mierzoną w badaniu elastograficznym (*transient elastography* – TE) za wystarczającą do wysunięcia podejrzenia cACLD u pacjentów bez objawów schorzenia z ustaloną przyczyną przewlekłej choroby wątroby. Autorzy konsensusu zastrzegają jednak, że ze względu na możliwość uzyskania wyników fałszywie dodatnich powinno się brać pod uwagę dwa badania wykonane w różnych dniach u chorych będących na czczo. W takich warunkach można wykluczyć cACLD przy wartości TE poniżej 10 kPa.

Wartości TE pomiędzy 10 kPa a 15 kPa sugerują cACLD, ale wymagają rozszerzenia diagnostyki w celu ustalenia ostatecznego rozpoznania. Wartości TE powyżej 15 kPa pozwalają z dużym prawdopodobieństwem podejrzewać cACLD.

Pewne rozpoznanie skompensowanej marskości wątroby można ustalić przy zastosowaniu następujących metod inwazyjnych:

- biopsja wątroby uwidaczniająca zaawansowane włóknienie lub istniejącą marskość wątroby,
- pomiar ilości kolagenu w tkance (*collagen proportionate area* – CPA),
- endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego uwidaczniająca żyłki przełyku,
- pomiar gradientu ciśnień w żyłę wątrobową (*hepatic venous pressure gradient* – HVPG) – wartość powyżej 5 mm Hg wskazuje na zatokowe nadciśnienie wrotne.

Pomiar HVPG uznano za złoty standard oceny obecności istotnego nadciśnienia wrotnego (CSPH), definiowanego jako HVPG \geq 10 mm Hg. Wartość ta ma ważne implikacje kliniczne, gdyż wiadomo, że pacjenci z niższym gradientem ciśnień nie mają żyłaków przełyku, a pięcioletnie ryzyko ich powstania szacuje się jako niskie.

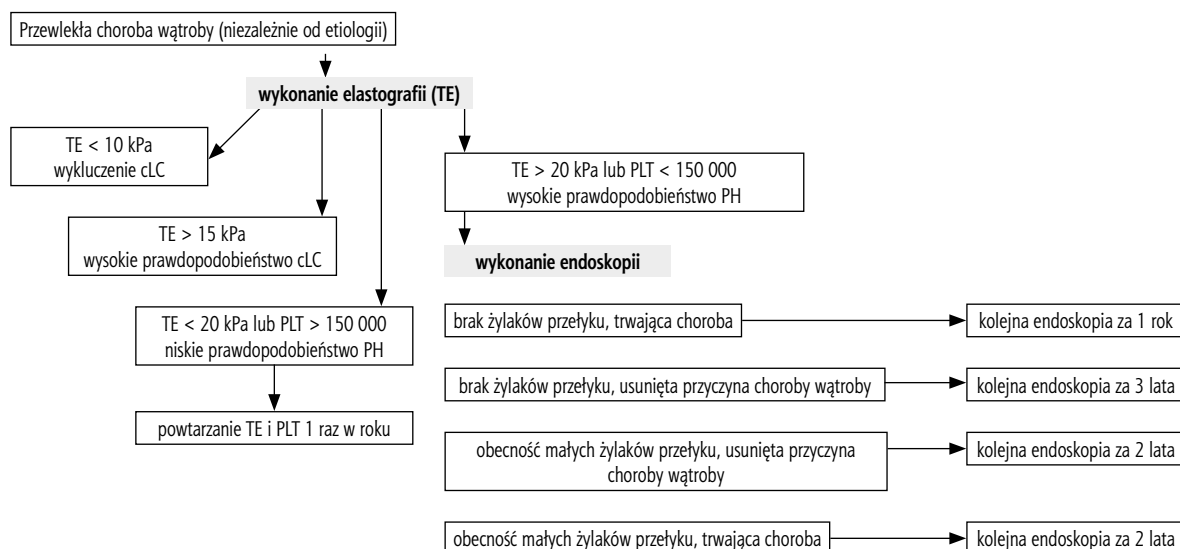
KIEDY NALEŻY WYKONAĆ PRZESIEWOWĄ ENDOSKOPIĘ U CHOREGO Z NADCIŚNIENIEM WROTNYM?

U chorych ze skompensowaną marskością wątroby o etiologii wirusowej nieinwazyjne metody oceny włóknienia uznaje się za wystarczające do oceny nadciśnienia wrotnego o znaczeniu klinicznym.

U chorych, u których wiarygodny pomiar TE wykazuje HVPG poniżej 20 kPa, a liczba płytek krwi wynosi powyżej 150 000, występuje bardzo niskie ryzyko rozwoju żyłaków przełyku wymagających leczenia. W takiej sytuacji nie rekomenduje się wykonywania przesiewowej gastrokopii. Zaleca się natomiast powtarzanie pomiaru TE i liczby płytek co rok, a w przypadku niekorzystnej zmiany parametrów (wzrost wartości TE, redukcja liczby płytek) – przeprowadzenie przesiewowej endoskopii.

JAK CZĘSTO POWINNO SIĘ POWTARZAĆ ENDOSKOPIĘ U CHOREGO Z NADCIŚNIENIEM WROTNYM?

U chorych, u których nie usunięto przyczyn przewlekłej choroby wątroby (np. ciągle nadużywanie alkoholu, brak SVR) i nie stwierdzono żyłaków przełyku w endoskopowym badaniu przesiewowym, proponuje się powtarzanie endoskopii co 2 lata. U pacjentów z trwającą chorobą wątroby i obecnością małych żyła-



RYCINA 2. Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadkach skompensowanej marskości wątroby (*compensated liver cirrhosis* – cLC), marskości wątroby (LC) i nadciśnienia wrotnego (*portal hypertension* – PH) zgodnie z konsensusem Baveno VI

ków w badaniu przesiewowym kolejne badanie endoskopowe należy wykonać po roku.

U chorych, u których nie stwierdzano żylaków przełyku wyjściowo i jednocześnie usunięto przyczynę choroby wątroby, endoskopię należy powtórzyć za 3 lata. U pacjentów skutecznie leczonych etiologicznie, u których występowały małe żylaki przełyku i nie ma innych czynników ryzyka wystąpienia choroby wątroby (np. otyłość), kolejne badanie należy wykonać po 2 latach (ryc. 2).

WPŁYW LECZENIA PRZYCZYNOWEGO MARSKOŚCI WĄTROBY NA NADCIŚNIENIE WROTNIE

Skuteczne leczenie etiologiczne może poprawić istotnie zarówno strukturę, jak i funkcję wątroby, co skutkuje zmniejszeniem ciśnienia w układzie wrotnym. To z kolei zmniejsza ryzyko następstw marskości wątroby, przede wszystkim krwotoku z żylaków przełyku. U chorych z marskością wątroby w przebiegu chorób innych niż cholestatyczne zmiany wartości HVPG o 10% lub więcej w stosunku do wartości wyjściowych są istotne kliniczne. Otyłość i nadużywanie alkoholu mogą jednak zmieniać naturalną historię remisji nadciśnienia wrotnego, uzyskanej leczeniem etiologicznym.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU MAŁYCH ŻYŁAKÓW PRZEŁYKU

Pacjenci, u których nie stwierdza się żylaków przełyku, nie wymagają stosowania β -adrenolityków profilaktycznie. Chorzy z małymi żylakami i widocznymi czerwonymi uwypukleniami lub kwalifikowani do kła-

sy C wg klasyfikacji CTP muszą stosować nieselektywne β -adrenolityki (NSBB) ze względu na stosunkowo duże ryzyko krwawienia.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU DUŻYCH ŻYŁAKÓW PRZEŁYKU

U pacjentów ze średnimi lub dużymi żylakami przełyku konieczne jest zastosowanie NSBB lub endoskopowego podwiązania żylaków jako profilaktyki pierwotnego krwawienia. Wybór metody powinien zależeć od lokalnych rekomendacji, preferencji chorego, przeciwwskazań i działań niepożądanych obu metod terapeutycznych. Spośród NSBB rekomendowane są propranolol, nadolol lub karwedilol jako leki pierwszej linii terapeutycznej.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU ŻYŁAKÓW DNA ŻOŁĄDKA

Aktualnie rekomenduje się ostrzykiwanie żylaków dna żołądka cyjanoakrylanem. Uważa się, że jest to metoda bardziej skuteczna w pierwotnej profilaktyce krwotoku z żylaków dna żołądka i żylaków przełyku i żołądka niż stosowanie NSBB. Należy jednak zastrzec, że rekomendacje te oparte są obecnie na niewielkiej liczbie obserwacji.

Leki z grupy NSBB powinny być stosowane z dużą ostrożnością i w indywidualnie dobranych dawkach u chorych ze schyłkową niewydolnością wątroby (np. z opornym na leczenie wodobrzuszem lub spontanicznym zapaleniem otrzewnej). Chorzy tacy wymagają ścisłego monitorowania wartości ciśnienia tętniczego, a ryzyko pojawienia się zespołu wątrobowo-nerkowego

jest w tej grupie pacjentów wysokie. W przypadku konieczności zaprzestania stosowania NSBB należy wykonać endoskopowe podwiązanie żyłaków przełyku.

Pomiar HVPG, jako metoda inwazyjna, nie jest stosowany w codziennej praktyce w celu oceny wskazań do NSBB oraz odpowiedzi na leczenie. Należy jednak zaznaczyć, że jest to jedna z najdokładniejszych metod monitorowania nadciśnienia wrotnego. Redukcja HVPG o co najmniej 10% w stosunku do wartości wyjściowych lub poniżej 12 mm Hg jest dowodem klinicznej skuteczności NSBB w pierwotnej profilaktyce krwotoku.

KRWOTOK Z ŻYŁAKÓW PRZEŁYKU

Postępowanie w przypadku krwotoku z żyłaków przełyku przedstawiono poniżej.

Postępowanie zachowawcze

Postępowanie zachowawcze obejmuje:

- resuscytację objętości płynów krążących w łożysku naczyniowym, co zapewnia utrzymanie perfuzji tkankowej,
- przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych do uzyskania stężenia hemoglobiny w granicach między 7 a 8 g/dl,
- profilaktykę antybiotykową w postaci dożylnego stosowania ceftriaksonu w dawce 1 g/dobę,
- zapobieganie encefalopatii wątrobowej przy zastosowaniu laktulozy lub rifaksyminy; laktulozę podaje się w dawce 25 ml co 12 godzin do uzyskania 2–3 luźnych stolców na dobę,
- zastosowanie leków wazoaktywnych (terlipresyna, somatostatyna lub oktreotyd) najszybciej jak to możliwe (jeszcze przed wykonaniem endoskopii) i ich stosowanie do 5. doby po krwotoku.

Postępowanie zabiegowe

Postępowanie zabiegowe obejmuje:

- wykonanie ezofagogastroduodenoskopii w ciągu 12 godzin od początku krwotoku,
- zastosowanie erytromycyny (250 mg dożylnie 30–120 minut przed endoskopią, po ocenie odcinka QT w EKG),
- wykonanie podwiązania żyłaków (EVL), które jest metodą z wyboru leczenia ostrego krwotoku z żyłaków przełyku; metody adhezyjne, takie jak N-butylocyjanoakrylan, są rekomendowane w krwotoku z izolowanych żyłaków dna żołądka i żyłaków przełyku i żołądka typu 2, wykraczających poza wpust,
- wczesne założenie TIPS z powłoką teflonową (w ciągu 72 godzin, najlepiej w ciągu 24 godzin) – powinno być rozważane u chorych z dużym ryzykiem

niepowodzenia przedstawionego powyżej leczenia (B lub C wg CTP); założenie TIPS jest metodą zalecaną w przypadku wczesnego ponownego krwotoku (w ciągu pierwszych 5 dni po krwotoku pierwotnym), – założenie tamponady balonowej – powinna być ona stosowana tylko w przypadku opornych na leczenie żyłaków przełyku jako rozwiązanie krótkotrwałe (do 24 godzin) i pomostowe przed zastosowaniem ostatecznego leczenia; obecnie proponuje się zastąpienie tamponady balonowej samorozprężającymi stentami przełykowymi, które są bardziej skuteczne w hamowaniu krwotoku i bezpieczne dla chorego.

Nie ma obecnie rekomendacji dotyczących leczenia koagulopatii, w tym także małopłytkowości u chorych z krwotokiem, żyłaków przełyku.

PROFILAKTYKA WTÓRNA (PROFILAKTYKA NAWROTU) KRWOTOKU Z ŻYŁAKÓW PRZEŁYKU

Podstawą zapobiegania kolejnym krwotokom z żyłaków przełyku jest połączenie leczenia farmakologicznego NSBB (propranolol lub nadolol) z podwiązaniem żyłaków. Karwedilol nie jest obecnie rekomendowany w profilaktyce wtórnej ze względu na brak badań porównawczych.

Monoterapia zabiegowa nie jest zalecana, natomiast monoterapia farmakologiczna może być zastosowana u chorych, u których nie można wykonać endoskopii. W przypadku niepowodzenia połączenia obu metod, czyli ponownego krwotoku, rekomenduje się zastosowanie TIPS z powłoką teflonową.

Farmakologiczna profilaktyka wtórna krwotoku z żyłaków przełyku może napotkać znaczne ograniczenia u chorych ze schyłkową niewydolnością wątroby, np. opornym na leczenie wodobrzuszem. Chorzy z tak zaawansowanym nadciśnieniem wrotnym mogą być leczeni z użyciem NSBB pod ścisłą kontrolą parametrów klinicznych i laboratoryjnych. Preparat NSBB należy istotnie zredukować lub odstawić, jeśli ciśnienie skurczowe zmniejsza się poniżej 90 mm Hg, stężenie sodu w surowicy zmniejsza się poniżej 130 mEq/l i pojawia się ostra niewydolność nerek.

POSTĘPOWANIE W PRZEBIEGU CHOROÓB NACZYŃ WĄTROBOWYCH WYWOŁUJĄCYCH NADCIŚNIENIE WROTNE (U CHORYCH Z MARSKOŚCIĄ I BEZ MARSKOŚCI WĄTROBY)

Pierwotna zakrzepica żyły wrotnej lub żył wątrobowych może wystąpić w przypadku nadaktywności czynników prozakrzepowych w przebiegu wrodzonych lub nabytych koagulopatii, nocnej napadowej

hemoglobinurii oraz chorób autoimmunologicznych. Lekami obecnie rekomendowanymi w leczeniu chorób zakrzepowych układu wrotnego są heparyny drobnocząsteczkowe i antagoniści witaminy K. Zastosowanie leków przeciwplatek i bezpośrednich doustnych antykoagulantów wymaga obecnie badań klinicznych dowodzących ich skuteczności i bezpieczeństwa w tej grupie chorych.

W obecnych rekomendacjach dostrzeżono potrzebę badań przesiewowych w **kierunku zakrzepicy żyły wrotnej** (*portal vein thrombosis* – PVT) u wszystkich chorych oczekujących na przeszczepienie wątroby. Badanie ultrasonograficzne oceniające przepływy w żyłę wrotną (USG doppler) należy wykonywać u tych chorych co 6 miesięcy. Rozpoznanie zakrzepicy głównego pnia żyły wrotnej lub postępującej PVT powinno skutkować rozpoczęciem leczenia przeciwkrzepliwego. U chorych, u których nie włączono leczenia, badania obrazowe należy powtarzać co 3 miesiące, a w przypadku progresji zmian zakrzepowych rozpocząć leczenie antykoagulantami. U chorych, którzy nie są kwalifikowani do przeszczepienia wątroby, terapia antykoagulantami jest generalnie odradzana, poza wyjątkowymi przypadkami, np. zajęciem naczyń kręgowych. Leczenie przeciwkrzepliwie może być szczególnie trudne u chorych ze znaczną małopłytkowością w przebiegu marskości wątroby i PVT, gdyż włączenie takiej terapii może skutkować krwotokami z górnego odcinka przewodu pokarmowego. W takich sytuacjach decyzję o zastosowaniu antykoagulantów należy podejmować indywidualnie.

Pozawątrobową niedrożność żyły wrotnej (*extrahepatic portal vein obstruction* – EHPVO) jest definiowana jako utrudnienie przepływu w żyłę wrotną z jednoczesnym zajęciem lub bez wewnątrzwątrobowych żył wrotnych. W powyższej definicji nie mieści się izolowana zakrzepica żyły śledzionowej lub żyły krękowej górnej. Charakterystyczne dla EHPVO jest stwierdzenie świeżej zakrzepicy z wytworzeniem jamistości i w konsekwencji z nadciśnieniem wrotnym. W każdym takim przypadku należy wykonać diagnostykę w kierunku marskości wątroby oraz chorób rozrostowych. Podstawą diagnostyki EHPVO są badania obrazowe (USG doppler, angio-TK, angio-RMI) ukazujące materiał zakrzepowy w żyłę wrotną lub jej jamistości. Biopsja wątroby i pomiar HVPG są rekomendowane w przypadkach nieprawidłowego obrazu wątroby w powyższych badaniach lub nieprawidłowości laboratoryjnych. Zalecane leczenie polega na stosowaniu heparyny drobnocząsteczkowej, po której kontynuuje się terapię doustnymi antykoagulantami. Terapia powinna być prowadzona co najmniej przez 6 miesięcy, natomiast dokładny czas doustnego leczenia podtrzymującego nie jest precyzyjnie określony,

jednak traktuje się terapię jako długotrwałą. Istotne jest, aby leczenie rozpocząć po wdrożeniu odpowiedniej profilaktyki krwotoku z górnego odcinka przewodu pokarmowego. U pacjentów z towarzyszącą infekcją konieczne jest stosowanie antybiotykoterapii. Wczesne rozpoczęcie leczenia pozwala na uzyskanie rekanalizacji żyły wrotnej u większości chorych. W przypadkach powikłanych przewlekłymi bólami brzucha, krwistą biegunką, kwasicą mleczanową i ryzykiem rozwoju zawału jelita należy rozważyć interwencję chirurgiczną.

W razie niepowodzenia leczenia (brak rekanalizacji żyły wrotnej) powinno się w ciągu 6 miesięcy wykonać endoskopową ocenę żyłaków przełyku. Jeśli są nieobecne, badanie należy powtórzyć po roku i po kolejnych 2 latach. Niestety nie ma obecnie dostatecznych dowodów na skuteczność NSBB lub terapii endoskopowej w pierwotnej profilaktyce krwotoku u chorych z pozawątrobową zakrzepicą żyły wrotnej, natomiast potwierdzono skuteczność obu metod w profilaktyce wtórnej. Zastosownie *by-passu* kręgowo-wrotnego (operacja Meso-Rex) powinno być rozważone u dzieci z powikłaniami przewlekłego EHPVO.

Idiopatyczne nadciśnienie wrotne (*idiopathic portal hypertension* – IPH) jest rzadką patologią występującą najczęściej w przebiegu chorób autoimmunologicznych i zaburzeń o typie trombofilii. W każdym przypadku wymaga jednak wykluczenia marskości wątroby. Rekomendowanymi metodami rozpoznania są biopsja wątroby i pomiar HVPG. U pacjentów należy wykonać przesiewowe badania USG doppler co 6 miesięcy w celu oceny rozwoju ewentualnej zakrzepicy wrotnej i włączenia antykoagulantów.

Zespół Budda-Chiariego/niedrożność żył wątrobowych (*Budd-Chiari syndrome/hepatic venous outflow tract obstruction* – BCS/HVOTO) jest definiowana jako zaburzenie odpływu żylnego z wątroby od poziomu małych żył wątrobowych aż do żyły głównej dolnej i prawego przedsionka serca. Zespół ten może mieć podłoże pierwotne o nieustalonej etiologii oraz wtórne w przypadku ucisku lub nacieku żył wątrobowych przez rozrost nowotworowy, ropnie lub torbiele. Obrazowe badania naczyniowe pozwalają uwidocznić materiał zakrzepowy w żyłach wątrobowych lub obecność krążenia obocznego. W takich przypadkach biopsja wątroby nie jest zalecana, natomiast jej wykonanie może potwierdzić obecność zakrzepicy małych żył wątrobowych. Chorzy z BCS wymagają monitorowania po kątem rozwoju raka wątrobowokomórkowego. Postępowanie lecznicze obejmuje stosowanie antykoagulantów, angioplastykę z trombolizą, założenie TIPS lub przeszczepienie wątroby. Zasady postępowania farmakologicznego i oceny endoskopowej są podobne do rekomendowanych w leczeniu pozawątrobowego nadciśnienia wrotnego.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. de Franchis R; the Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-52.
2. Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int* 2012; 32: 199-213.
3. Puente Á, Cabezas J, López Arias MJ, et al. Influence of sustained viral response on the regression of fibrosis and portal hypertension in cirrhotic HCV patients treated with antiviral triple therapy. *Rev Esp Enferm Dig* 2016 Dec 19 in press.
4. Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, et al. Sustained virologic response to interferon-free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension. *J Hepatol* 2016; 65: 692-9.
5. Fitzpatrick JA, Kim JU, Cobbold JF. Changes in liver volume in patients with chronic hepatitis C undergoing antiviral therapy. *J Clin Exp Hepatol* 2016; 6: 15-20.
6. de Franchis R, Pascal JP, Ancona E, et al. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A consensus development workshop. *J Hepatol* 1992; 15: 256-61.
7. de Franchis R. Developing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 1996; 25: 390-4.
8. Spina GP, Arcidiacono R, Bosch J, et al. Gastric endoscopic features in portal hypertension: final report of a consensus conference. *J Hepatol* 1994; 21: 461-7.
9. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998; 28: 868-80.
10. de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33: 846-52.
11. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 167-76.
12. Garcia-Tsao G, Bosch J, Groszmann R. Portal hypertension and variceal bleeding, unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver disease and of the European Association for the Study of the Liver single-topic conference. *Hepatology* 2008; 47: 1764-72.
13. de Franchis R; the Baveno V Faculty. Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762-8.
14. Moore K, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258-66.
15. Angeli P, Wong F, Ginés P, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015; 62: 968-74.

PRACA POGLĄDOWA

Niedobór odporności indukowany marskością wątroby

Immune deficiency induced by liver cirrhosis

Ewelina Tuchendler¹, Paweł Tuchendler²,
Grzegorz Madej¹

¹II Oddział Chorób Zakaźnych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu

²Oddział Chirurgii Onkologicznej II, Dolnośląskie Centrum
Onkologii we Wrocławiu

ADRES DO KORESPONDENCJI: Ewelina Tuchendler, II Oddział Chorób Zakaźnych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
im. J. Gromkowskiego, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław, e-mail: ewemat@wp.pl

STRESZCZENIE

Zespół niedoboru odporności w przebiegu marskości wątroby jest stanem upośledzenia różnorodnych mechanizmów immunologicznych wskutek skrajnie zaawansowanej choroby wątroby. Powyższe zaburzenia dotyczą mechanizmów odpowiedzi odporności zarówno nieswoistej, jak i swoistej. W pierwszej sytuacji upośledzeniu ulega synteza białek ostrej fazy, następuje niedomoga układu dopełniacza, a także zmniejsza się liczba receptorów rozpoznających antygeny. W zakresie swoistej odpowiedzi immunologicznej niekorzystne zmiany obserwuje się także w odpowiedzi komórkowej, np. zmiany liczby monocytów, neutrofilów, limfocytów, makrofagów, w tym komórek Kupffera, oraz ich funkcjonalności fagocytarnej i zdolności do chemotaksji. Również odpowiedź humoralna charakteryzuje się zaburzoną syntezą poszczególnych klas przeciwciał. Dodatkowo występujące negatywne przemiany naturalnych fizjologicznych barier odpornościowych organizmu oraz czynniki jatrogenne zwiększają ryzyko wystąpienia niekorzystnych zmian immunologicznych, co prowadzi do endotoksemii, infekcji miejscowych i ogólnych. Powyższe zaburzenia odpornościowe pogarszają rokowanie u chorych z marskością wątroby i są czynnikiem ich zwiększonej śmiertelności.

SŁOWA KLUCZOWE: marskość, niedobór odporności, zapalenie, endotoksemia.

ABSTRACT

Immunodeficiency syndrome in the course of cirrhosis is a state of multiple immune mechanisms impairment as a result of highly advanced liver disease. The above dysfunction involves both non-specific and specific immune defense mechanisms. In case of the former, synthesis of acute phase proteins is impaired, the complement system dysfunction occurs and the number of antigen-specific receptors decreases. Also, the specific immune response involves unfavorable changes in the cell-mediated response, e.g. changes in the count of monocytes, neutrophils, lymphocytes, macrophages including Kupffer cells, and both in their phagocytic activity and chemotactic capacity. Additionally, the humoral immune response is characterized by an impaired synthesis of different classes of antibodies. Further, negative alterations of natural physiological immunity barriers together with iatrogenic factors increase the risk of unfavorable immune changes, finally leading to endotoxemia, both local and systemic infections. The above immune disorders adversely affect the prognosis and are considered a risk factor for increased mortality rate.

KEY WORDS: cirrhosis, immune deficiency, inflammation, endotoxemia.

WPROWADZENIE

Marskość wątroby będąca końcowym stadium przewlekłej choroby wątroby, niezależnie od jej etiologii, prowadzi do rozwoju zespołu dysfunkcji układu odpornościowego, tzw. CAIDS (*cirrhosis-associated immune dysfunction syndrome*) [1]. W przebiegu marskości dochodzi do upośledzenia miejscowego

nadzoru immunologicznego w wątrobie, dysregulacji mechanizmów rozpoznających antygen, mechanizmów efektorowych i regulujących odpowiedź. Wynika to z zaburzeń równowagi pomiędzy procesami pro- i przeciwzapalnymi a aktywacją komórek układu odpornościowego. Przewlekający się stan zapalny prowadzi do progresji włóknienia, przebudowy marskiej wątroby i szeregu jej ciężkich powikłań, objawiających

się m.in. rozwojem nadciśnienia wrotnego czy encefalopatii wątrobowej, a w konsekwencji zaostreniem przewlekłej niewydolności wątroby (*acute-on-chronic liver failure* – ACLF) i jej schyłkowej niewydolności [2]. Rozwój CAID uniemożliwia skuteczną ochronę przed różnorodnymi infekcjami, a ponadto pogarsza odpowiedź na szczepienia ochronne [3–5].

IMMUNOLOGICZNA ROLA WĄTROBY

Wątroba człowieka dorosłego ma masę ok. 1,5 kg, z czego 70% elementów komórkowych wiąże się z pełnieniem funkcji metabolicznych i sekrecyjnych (hepatocyty, komórki dróg żółciowych), natomiast pozostałe 30% odpowiada za immunologiczną rolę narządu. Komórkami mającymi aktywność immunologiczną

są komórki endotelium, limfocyty, komórki Kupffera (tzw. makrofagi wątrobowe) oraz komórki epitelium dróg żółciowych [6] (tab. 1).

Komórki endotelium zatok wątrobowych stanowią pierwotną barierę między krwią a hepatocytom [7]. Dzięki produkowaniu szeregu adhezyn (m.in. ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, antygeny HLA-klasy I i II) selektywnie wylapują aktywowane limfocyty T (CD4+ i CD8+) napływające do wątroby, którym to następnie prezentują antygeny egzogenne. Efektem tych reakcji jest wytworzenie tolerancji na ponowny kontakt z antygenem (poprzez syntezę cytokin IL-10 i TGF- β). Czynnikiem silnie hamującym zdolność komórek endotelium do prezentacji antygenów limfocytom T jest lipolisacharyd (LPS) – czynnik pochodzący z komensalnej flory bakteryjnej.

TABELA 1. Rodzaje i znaczenie kliniczne komórek immunologicznych spotykanych w wątrobie

Rodzaj komórki	Funkcja	Znaczenie kliniczne
komórki endotelium zatok wątrobowych	– \uparrow adhezyn i wylapywanie aktywowanych limfocytów T – prezentacja antygenów limfocytom T (CD4 i CD8)	– niszczenie prezentowanych antygenów rozpuszczalnych we krwi – wytworzenie tolerancji na ponowny kontakt z antygenem
limfocyty NK limfocyty NKT	– naturalnie cytotoksyczne – zabijanie bez udziału przeciwciał – \uparrow cytokin Th1, Th2, Th0 – aktywowanie limfocytów Tc, NK i makrofagów	– niszczenie komórek nowotworowych – eliminowanie komórek zakażonych wirusami – funkcja immunoregulująca
limfocyty Th (pomocnicze)	– stymulacja wytwarzania przeciwciał – \uparrow cytokin pobudzających limfocyty B – aktywowanie limfocytów Tc, NK i makrofagów	– pobudzają rozwój reakcji zapalnej i alergicznej – immunofagocytoza – eliminacja bakterii i pasożytów – tolerancja pokarmowa
limfocyty Treg (regulatorowe)	– tolerancja wobec antygenów podanych doustnie – hamowanie eliminacji mikroorganizmów – hamowanie nadmiernej odpowiedzi przeciwzakaźnej	– przewlekła infekcja – ochrona tkanek przed uszkodzeniem
limfocyty Tc (cytotoksyczne) limfocyty T $\gamma\delta$	– \uparrow cytokin (IFN- γ) – pobudzanie makrofagów – rozpoznawanie antygenów bez udziału komórek prezentujących antygen – cytotoksyczność zależna od przeciwciał	– niszczenie komórek nowotworowych – eliminacja komórek zakażonych wirusami – regulacja odpowiedzi immunologicznej
limfocyty B	– wytwarzanie przeciwciał – rozpoznanie i prezentacja antygenów bez udziału MHC – produkcja cytokin – regulacja aktywacji, funkcji komórek dendrytycznych i limfocytów T	– pierwsza linia obrony przed mikroorganizmami
komórki dendrytyczne: – komórki epitelium dróg żółciowych – komórki gwiazdkowate (tzw. makrofagi wątrobowe)	– zdolność prezentacji antygenów – produkcja chemokin i cytokin – ekspresja adhezyn i molekuł kostymulacyjnych – żółć zawiera immunoglobuliny (IgA) – \uparrow białek ostrej fazy i cytokin (IL-12, TNF- α) – zdolność prezentacji antygenów	– rozwój reakcji zapalnej – niszczenie komórek nowotworowych – eliminacja komórek zakażonych wirusami – aktywacja komórek NK i odpowiedzi typu Th1

CD4 – cząsteczka koaktywująca limfocyty T pomocnicze, CD8 – cząsteczka koaktywująca limfocyty T cytotoksyczne, IFN- γ – interferon γ , IgA – immunoglobulina A, IL-12 – interleukina 12, limfocyty Th – limfocyty pomocnicze, limfocyty Treg – limfocyty regulatorowe, limfocyty Tc – limfocyty cytotoksyczne, limfocyty T $\gamma\delta$ – subpopulacja limfocytów T wykazujących obecność receptora TCR z łańcuchami γ i δ , MHC – główny układ zgodności tkankowej, NK (natural killers) – naturalni zabójcy, NKT (natural killers T cells) – limfocyty mające cechy komórek NK i limfocytów T, TNF- α (tumor necrosis factor α) – czynnik martwicy nowotworów α .

TABELA 2. Typy odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T

Typy odpowiedzi	Produkowane cytokiny		Rola	Znaczenie kliniczne
Th1	IL-2, IFN- γ , TNF- β	IL-3, IL-6, IL-10, TNF- α , GM-CSF	- udział w odpowiedzi typu komórkowego - aktywacja makrofagów	- choroby autoimmunologiczne - przewlekłe zapalenie jelit - poronienia
Th2	IL-4, IL-5, IL-13		- udział w odpowiedzi humoralnej - produkcja eozynofili i mastocytów	- atopia, alergja - prawidłowy przebieg ciąży - ochronne działanie na wyspy trzustkowe
Th0	IL-2, IFN- γ , TNF- β , IL-4, IL-5, IL-13		- stymulowanie produkcji IgA - hamowanie limfocytów Th1 i Th2	- udział w embriogenezie - choroby autoimmunologiczne - prawidłowy przebieg ciąży - immunomodulacja

GM-CSF – czynnik stymulujący tworzenie granulocytów i makrofagów, IgA – immunoglobulina A, IFN- γ – interferon γ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 – interleukiny, TNF- α (tumor necrosis factor α) – czynnik martwicy nowotworów α , TNF- β (tumor necrosis factor β) – czynnik martwicy nowotworów β .

Limfocyty występują w wątrobie w liczbie ok. 5–10 milionów na gram masy narządu. Stanowią głównie subpopulacje limfocytów cytotoksycznych (NK, NKT), a populacje limfocytów T i B są stosunkowo mało liczne. Komórki NK spontanicznie eliminują komórki nowotworowe i komórki zakażone wirusami poprzez tzw. zjawiska naturalnej cytotoksyczności, czyli niewymagającej udziału przeciwciał, ale potęgowanej przez wiele cytokin (interferony, IL-12, IL-18, IL-21). Niekontrolowany wzrost aktywności komórek NK powoduje reakcje zapalne (wirusowe lub autoagresyjne zapalenie wątroby). W wątrobie występuje liczna populacja limfocytów, wykazująca ekspresję zarówno receptorów typowych dla komórek NK, jak i receptora TCR (*T-cell receptor*), który rozpoznaje glikolipidowe składowe błon komórkowych bakterii. Komórki NKT syntetyzują cytokiny Th1 [interleukina (IL-2), interferon γ (IFN- γ), czynnik martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α)] i Th2 (tj. IL-4) oraz jednocześnie IL-4 i IFN- γ (profil Th0), wykazując aktywność cytotoksyczną i immunoregulującą. Zapobiegają reakcjom autoimmunologicznym poprzez blokowanie aktywacji limfocytów T przez autoantygeny. Limfocyty NKT o cechach komórek T pamięci i NK łączą w sobie cechy komórek układu odporności zarówno nieswoistej, jak i swoistej [8] (tab. 2).

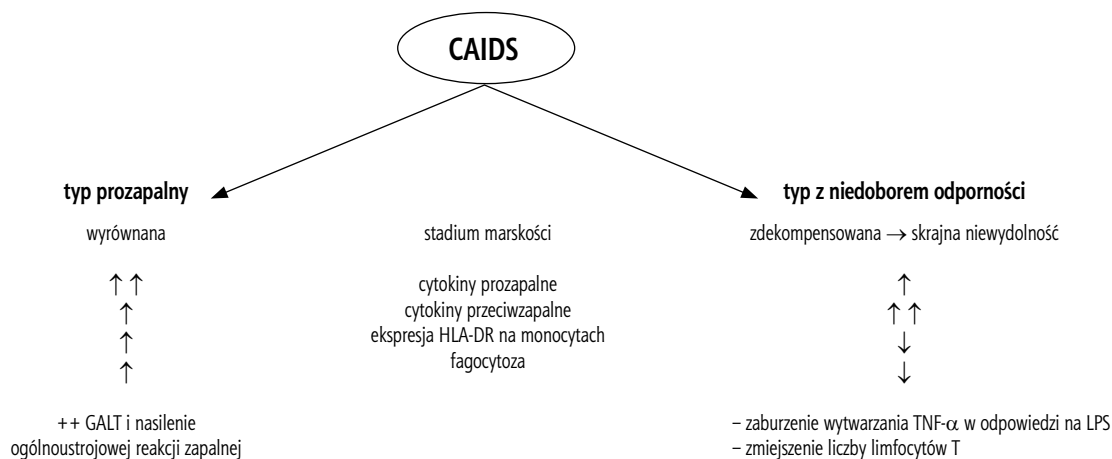
Wyjątkową cechą wątroby jest występowanie populacji limfocytów T z ekspresją receptorów TCR $\gamma\delta$ (35% całkowitej puli komórek T). Aktywowane limfocyty TCR $\gamma\delta$ syntetyzują cytokiny typu Th1 i Th2, wykazując silne działanie cytotoksyczne, które może zarówno być zależne od przeciwciał, jak i niepodlegające restrykcyjności MHC, a skuteczne w stosunku do komórek nowotworowych [9]. Dzięki zdolności rozpoznawania białek szoku cieplnego, fosfoantygenów, alkiloamin (produktów bakteryjnych), a także cząsteczek wytwarzanych przez wirusy, limfocyty T $\gamma\delta$ niszczą komórki zakażone bakteriami i wirusami. Uczestniczą w regulacji odpowiedzi immunologicznej m.in. poprzez produkcję IFN- γ .

Komórki Kupffera stanowią ok. 80% wszystkich makrofagów w organizmie. Występują w wątrobie w ścianie naczyń zatokowych, przylegając do warstwy komórek endotelium [10]. Odgrywają rolę komórek prezentujących antygen. Aktywowane przez czynniki infekcyjne produkty bakteryjne, takie jak endotoksyny (LPS) czy superantygeny, uwalniają białka ostrej fazy i cytokiny (głównie IL-12 i TNF- α), co z kolei aktywuje komórki NK i aktywność komórek typu Th1.

Komórki epitelium dróg żółciowych wyściełające zewnątrzwątrobowe i wewnątrzwątrobowe przewody żółciowe regulują przepływ żółci z wątroby do dwunastnicy. Mają one zdolność prezentacji antygeny dzięki ekspresji adhezyn i molekuł kostymulacyjnych, ponadto syntetyzują chemokiny i cytokiny. Dodatkowo wydzielana żółć ma właściwości immunologiczne, gdyż zawiera znaczne ilości immunoglobulin, zwłaszcza IgA.

Układ immunologiczny wątroby, mimo przewagi opisanych wcześniej komórek o potencjalnych zdolnościach cytotoksycznych, charakteryzuje się wysoką tolerancją zarówno wobec autoantygenów (produkty komensalnej flory bakteryjnej, materiał komórkowy pochodzący z rozpadłych komórek), jak i antygenów obcych (głównie z układu pokarmowego) [6]. Utrzymanie stanu tolerancji przy jednoczesnej konieczności eliminowania patogenów jest możliwe dzięki przewadze komórek funkcjonalnie związanych z układem odporności nieswoistej (odpowiedź komórkowa) [11].

Wątroba odpowiada również za syntezę białek biorących udział we wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej, w tym składników dopełniacza, większości białek ostrej fazy (np. białko C-reaktywne, fibrynogen, prokalcytonina) oraz wielu tzw. receptorów rozpoznających wzorce (*pattern-recognition receptors* – PRRs), np. TLR (*Toll-like receptors*). Aktywacja tych białek prowadzi do opsonizacji (zjawisko przyłączania się cząsteczek do patogenu, przez co ułatwiona jest jego fagocytoza), reakcji zapalnych i cytotoksycz-



GALT – tkanka limf. związana z przewodem pokarmowym (kepki Peyera, węzły chłonne krezkowe), HLA-DR – białka układu zgodności tkankowej prezentujące antygen limfocytom, LPS – lipopolisacharyd, TNF-α – główna cytokina odpowiedzi zapalnej.

RYCINA 1. Zespół CAIDS

nych, biorąc udział w regulacji i ostatecznym wyniku odpowiedzi immunologicznej.

ZESPÓŁ DYSFUNKCJI UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO (CAIDS) – ROZWÓJ I TYPY

Fizjologicznie zdolność rozpoznawania antygeny i aktywacja odpowiedzi immunologicznej są ściśle ze sobą związane i skoordynowane, tak aby odpowiedź układu odpornościowego na patogen była jak najbardziej skuteczna. W przypadku marskości wątroby stwierdza się zaburzenia odpowiedzi immunologicznej, zmieniające się dynamicznie w zależności od stadium choroby (wyrównana; zdekompensowana marskość, skrajna niewydolność wątroby), stopnia uszkodzenia narządu oraz czynników stymulujących, takich jak epizodyczna translokacja bakteryjna. Ważne dla rozwoju CAIDS jest wcześniej opisywane zjawisko tolerancji monocytów na endotoksyny i antygeny bakteryjne, pojawiające się w wyniku stałego narażenia na ich małe stężenia i przedostawanie się przez uszkodzoną barierę jelitową [12]. Czynniki te aktywują reakcję zapalną, której towarzyszy negatywne sprzężenie zwrotne przejawiające się zmniejszeniem aktywności cytokin przeciwzapalnych. Pobudzone komórki GALT i wytwarzane cytokiny prozapalne przedostają się do krwiobiegu, przez co wywołują i nasilają ogólnoustrojową reakcję zapalną. Taki stan nazywany jest „prozapalnym typem CAIDS” [13, 14].

Wraz z pogłębianiem się marskości dochodzi do tzw. przeprogramowania odpowiedzi immunologicznej. Do głównych mechanizmów tego zjawiska należą: upośledzenie funkcji monocytów, tzn. zdolności ekspresji HLA-DR i zaburzenie wytwarzania TNF-α w odpowiedzi na LPS, zmniejszenie liczby limfocytów T,

nieadekwatne uwalnianie cytokin pro- i przeciwzapalnych [15, 16]. W warunkach klinicznych opisywane zmiany są wykrywane późno, często w bardzo zaawansowanym stadium marskości wątroby. U tak ciężko chorych występuje stan „paraliżu” układu odpornościowego, podobnie jak w posocznicy. Zespół CAIDS w tym stadium to „typ z niedoborem odporności”, który stanowi czynnik ryzyka zwiększonej śmiertelności, głównie z powodu infekcji bakteryjnych [15] (ryc. 1).

MECHANIZMY INDUKOWANIA NIEDOBORÓW ODPORNOŚCI W MARSKOŚCI WĄTROBY

Mechanizmy zaburzeń odporności w marskości dotyczą niekorzystnych zmian lokalnego nadzoru immunologicznego wątroby i stanu narządu oraz wielu zaburzeń systemowych związanych z ogólnoustrojową dysregulacją stanu immunologicznego pacjenta.

Miejscowy nadzór immunologiczny wątroby

Wątroba funkcjonuje m.in. jako filtr bakteryjny. Jej układ siateczkowo-śródbłonkowy (*reticuloendothelial system* – RES) odgrywa bardzo ważną rolę w eliminacji bakterii jelitowych i endotoksyn translokowanych z jelit [17]. U pacjentów z marskością wątroby funkcja RES jest osłabiona, podobnie jak liczba i efektywność komórek Kupffera (makrofagi wątrobowe) [18, 19]. Dochodzi również do zaburzeń w syntezie białek związanych z odpornością wrodzoną i receptorów rozpoznających antygen, co zmniejsza bakteriobójczą zdolność komórek żernych. Najbardziej widoczne jest to u osób z zaawansowaną marskością wątroby i wodobrzuszem (niskie poziomy składowych dopełniacza C3, C4, C50 w surowicy i w płynie puchlinowym), co objawia się zwiększoną podatnością na infekcje bakteryjne [20, 21].

W mechanizmie zaburzeń odporności istotną rolę odgrywają polimorfizmy genetyczne receptorów rozpoznających wzorce (TLR i NOD2), które zmniejszają zdolność tych receptorów do wiązania lipopolisacharydu lub endotoksyn bakteryjnych, predysponują do zapadania na zakażenia [22]. W prospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Nischalke'a i wsp. [23] pewne warianty genetyczne TLR i NOD2 były niezależnymi predyktorami spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej (SBP) w analizie wieloczynnikowej.

Istnieją również dowody na związek magazynowania żelaza z zakażeniami bakteryjnymi. W marskości wątroby często obserwuje się tkankowe przeładowanie żelazem, którego nadmiar (niezwiązany z transferyną) może *in vivo* hamować proliferację i pogarszać funkcję limfocytów (B i T), zwłaszcza podtypu CD4, co prowadzi do zaburzeń w stosunkach CD4/CD8 [24]. Zwiększa się w ten sposób ryzyko wystąpienia zakażeń bakteryjnych, również dlatego, że jony żelaza wykorzystywane są w metabolizmie bakteryjnym [25, 26]. Zjawisko sydronekrozy, czyli martwicy hepatocytów wynikającej z nasilenia reakcji wolnorodnikowych indukowanych jonami żelaza, oraz przyspieszona z tego powodu rekrutacja i aktywacja komórek gwiazdzystych istotnych w zjawisku fibrogenezy wątroby powodują progresję włóknienia wątroby, niezależnie od pierwotnej przyczyny choroby wątroby [27].

Upośledzenie funkcji komórek układu odpornościowego

Niedobór odporności związany z marskością wątroby jest również wynikiem nieprawidłowości głównych populacji komórek odpornościowych krążących w organizmie.

Neutrofile występują w ciągłym stanie aktywności w wyniku pobudzenia przez endotoksyny bakteryjne. Jednak cechują się istotnie zmniejszoną zdolnością fagocytozy opsonizowanych bakterii, a funkcja bakterio-bójcza jest osłabiona w wyniku zwiększonej aktywności mieloperoksydazy i nadmiernej produkcji wolnych rodników [28]. Zmniejszona przyczepność do śródbłonna naczyń i migracja transendotelialna zaburzą chemotaksję neutrofilów do ogniska infekcji [29]. Z powodu występujących w marskości hiperamonemii i hiponatremii wielkość neutrofilów się zmniejsza [30], a towarzyszący hipersplenizm i wzmożona apoptoza prowadzą do neutropenii.

Monocyty, w przeciwieństwie do stwierdzanej w marskości leukopenii granulocytarnej i limfocytarnej, występują w zwiększonej liczbie, czego dowodem są badania przeprowadzone przez Zimmermanna i wsp. [31]. Stwierdzili oni zwiększenie liczby komórek CD14⁺⁺, CD16⁺⁺, podgrupy monocytów o silnych

właściwościach prozapalnych i pobudzających fibrogenezę wątroby. W marskości monocyty wykazują zmniejszoną ekspresję receptorów Fc- γ , rozpoznających przeciwciała powiązane z antygenem bakteryjnym, co ogranicza zdolność fagocytozy i powoduje wzrost ryzyka wystąpienia infekcji bakteryjnych [32]. Przewlekła endotoksemia prowadzi do rozwoju zjawiska tzw. paraliżu immunologicznego, który polega na wytworzeniu przez monocyty tolerancji na lipopolisacharyd (LPS) ze zmniejszeniem ekspresji HLA-DR [33]. Stymulacja dużymi stężeniami LPS odwrotnie koreluje ze zdolnością ekspresji HLA-DR, co ułatwia wysoki poziom cytokin przeciwzapalnych (IL-10) i zmniejszony poziom TNF- α (cytokiny prozapalnej). Udowodniono, że redukcja ekspresji HLA-DR (< 40%) wiąże się ze złym rokowaniem u pacjentów z zaostrzeniem przewlekłej niewydolności wątroby [34]. W przypadku dodatkowo występującego wodobrzusza stwierdza się zwiększoną transmisję bakteryjną z jelit. Stosowanie antybiotyków (norfloksacyna) normalizuje liczbę krążących monocytów i wpływa na ekspresję TNF- α , co poprawia funkcje układu immunologicznego w powyższym zakresie [33–35].

Makrofagi, zwłaszcza komórki Kupffera, odgrywają istotne role w patogenezie i następstwach marskości wątroby. Komórki Kupffera aktywowane przez PAMPs (*pathogen associated molecular patterns* – wzorce molekularne związane z patogenami, np. LPS) i DAMPs (*damage-associated molecular patterns* – cząsteczki gospodarza, które mogą inicjować i utrzymywać odpowiedź zapalną) wydzielają cytokiny prozapalne i hemokiny, takie jak MCP-1. Wzmagają także ekspresję cząsteczek adhezyjnych, co predysponuje do włóknienia mięszu wątroby [36]. Aktywacja tych komórek odgrywa również istotną rolę w pobudzaniu komórek gwiazdkowatych wątroby, które biorą bezpośredni udział w przebudowie macierzy zewnątrzkomórkowej [37, 38]. Tromboksan A₂, czyli czynnik zwięzający naczyń, produkowany przez pobudzone komórki Kupffera i makrofagi pochodzenia szpikowego, przyczynia się do wzrostu wartości ciśnienia wrotnego [39]. Zmniejszona liczba omawianych komórek oraz ich aktywność fagocytarna powoduje duże ryzyko wystąpienia endotoksemii [40].

Limfopenia stwierdzana jest na wczesnych etapach marskości wątroby i dotyczy populacji B i T, jak również subpopulacji limfocytów pomocniczych Th oraz cytotoxicychnych Tc [41]. Wynika z zaburzonej produkcji nowych limfocytów T, przyspieszonej apoptozy i ich wyczerpania z powodu dużego obciążenia antygenami pochodzącymi z jelit, a także z upośledzonej kompensacyjnej proliferacji obwodowej tych komórek [42]. Część wymienionych czynników powoduje również zmniejszenie liczby limfocytów B. Konsekwencje tych zmian to kolejna przyczyna zwiększonej podatności na

infekcje bakteryjne. Z powodu upośledzenia funkcji limfocytów B, a dokładnie ich pamięci immunologicznej, odpowiedź na profilaktyczne szczepienia wskazane u pacjentów z marskością wątroby jest nieadekwatna i niewystarczająca. Wykazano, że odpowiedź na szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby była pięciokrotnie większa, gdy marskość była w stadium wyrównania [43]. Wiąże się to z zaburzeniem produkcji immunoglobulin. Charakterystyczne dla marskości są nadprodukcja immunoglobulin A i zmniejszone wytwarzanie immunoglobulin G, które są podstawą pamięci immunologicznej [44]. Potwierdzono także negatywny wpływ nadmiernego i długotrwałego spożycia alkoholu na produkcję przeciwciał oraz populację komórek T [45]. W badaniu przeprowadzonym przez Rico i wsp. [46] u chorych z przewlekłą infekcją wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) stwierdzano przewagę aktywności odpowiedzi typu Th1, ze wzmoczoną produkcją IFN, zwłaszcza u pacjentów z hipertransaminazemią i zaawansowanymi cechami histopatologicznego uszkodzenia wątroby.

Zmniejszenie populacji komórek NK oraz nieprawidłowe ich funkcjonowanie pogłębia proces włóknienia mięszu wątroby, zwiększa ryzyko infekcji, a także powoduje rozwój procesu nowotworowego [47].

Zaburzenia funkcji komórek limfatycznych w obrębie przewodu pokarmowego

GALT (*gut-associated lymphoid tissue* – tkanka limfatyczna związana z przewodem pokarmowym), czyli kępkę Peyera i węzły chłonne krezkowe, stanowią pierwszą barierę obronną przed patogenami pochodzącymi z jelita. W marskości zwiększona translokacja bakteryjna przez ścianę jelit powoduje ciągłą aktywację komórek GALT, co prowadzi do stymulacji monocytów, nadprodukcji cytokin pro- i przeciwzapalnych, a następnie wzmoczenia stanu zapalnego. Ciąg tych zjawisk utrwała niewydolność bariery jelitowej [13, 48].

Inne mechanizmy

W rozwoju niedoboru odporności mają również znaczenie upośledzenie naturalnych fizjologicznych barier oraz narażenie na czynniki jatrogenne. Skóra pacjentów z marskością wątroby jest ścieńczała, krucha, napięta w wyniku współistniejącego nierzadko wodobrzusza i obrzęków, przez co traci ona zdolność ochrony organizmu przed patogenami z zewnątrz. Osłabiona perystaltyka jelit oraz ścieńczenie błon śluzowych jelit sprzyjają powstawaniu owrzodzeń w przewodzie pokarmowym oraz translokacji flory bakteryjnej z jelit do jamy otrzewnowej czy do krwi. Czynniki jatrogenne to narażenie na częstsze hospitalizacje, za-

biegi cewnikowania i zabiegi endoskopowe. Również zażywane leki, np. steroidy czy inhibitory pompy protonowej, a także niedożywienie mają pośrednie działanie immunosupresyjne.

PODSUMOWANIE

Zespół CAIDS jest wynikiem upośledzenia ogólnoustrojowej reakcji zapalnej oraz odpowiedzi układu odpornościowego. Są to wielopoziomowe zaburzenia odporności dotyczące lokalnego wątrobowego nadzoru immunologicznego, odpowiedzi komórkowej i funkcji receptorów. Istotną rolę odgrywa zjawisko translokacji bakteryjnej. Wczesna ocena stanu immunologicznego pacjenta z marskością wątroby, przejawiająca się wykonywaniem badań, takich jak morfologia z rozmazem, oznaczenia poziomów elektrolitów, mogą być wykonywane na etapie podstawowej opieki medycznej. Inne badania (stężenie żelaza we krwi, limfocyty CD4, stężenie amoniaku) powinny być wykonywane w ramach opieki specjalistycznej. Kontrola tych parametrów może być nieoceniona w analizie długoterminowej stanu pacjenta. Poza tym weryfikacja przyczyn stwierdzanych zaburzeń immunologicznych może pomóc w ustaleniu odpowiedniej strategii leczenia i opieki nad pacjentem z marskością wątroby, co ma szczególnie znaczenie w schyłkowym stadium choroby. Znajomość najczęstszych manifestacji klinicznych, takich jak spontaniczne zapalenie otrzewnej, zakażenia układu moczowego, zapalenie płuc, zakażenia skóry, infekcje grzybicze czy zwiększone ryzyko wystąpienia biegunki o etiologii *Clostridium difficile*, pozwala na wcześniejsze identyfikowanie dyskretnych zaburzeń, rozwoju infekcji, co umożliwi szybką interwencję, zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań, opóźnienie postępu choroby i zwiększenie przeżywalności chorych.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 727-38.
2. Jalan R, Gines P, Olson JC, et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012; 57: 1336-48.
3. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014; 60: 1310-24.
4. Keefe EB, Iwarson S, McMahon BJ, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1998; 27: 881-6.
5. Keefe EB, Krause DS. Hepatitis B vaccination of patients with chronic liver disease. *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 437-9.
6. Michalkiewicz J, Dzierżanowska D. Zjawiska immunologiczne w autoagresyjnym zapaleniu wątroby (AIH). *Immunological*

- fenomena in autoimmune hepatitis (AIH). *Borgis – Nowa Pediatria* 2003; 1: 91-4.
7. Smedsrod B. Clearance function of scavenger endothelial cells. *Comp Hepatol* 2004; 3 (Suppl. 1): S22: 1-10.
 8. Tiegs G. T cells, NKT cells and NK cells in an experimental model of autoimmune hepatitis. In: *Liver Immunology*. Gershwin ME, Vierling JM, Manns MP (eds.). Hanley&Belfus, Inc./Philadelphia 2003; 171-183.
 9. You Q, Cheng L, Kedl RM, Ju C. Mechanism of T cell tolerance induction by murine hepatic Kupffer cells. *Hepatology* 2008; 48: 978-90.
 10. Klein A, Zhadkewich M, Margolick J, et al. Quantitative discrimination of hepatic reticuloendothelial clearance and phagocytic killing. *J Leukoc Biol* 1994; 55: 248-52.
 11. Mackay I. Hepatoimmunology: from horizon to harborside. In: *Liver Immunology*. Gershwin ME, Vierling JM, Manns MP (eds.). Hanley&Belfus, Inc., Philadelphia 2003; 15-29.
 12. Biswas SK, Lopez-Collazo E. Endotoxin tolerance: new mechanisms, molecules and clinical significance. *Trends Immunol* 2009; 30: 475-87.
 13. Munoz L, Albillos A, Nieto M, et al. Mesenteric Th1 polarization and monocyte TNF-alpha production: first steps to systemic inflammation in rats with cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42: 411-9.
 14. Ubeda M, Munoz L, Borrero MJ, et al. Critical role of the liver in the induction of systemic inflammation in rats with preascitic cirrhosis. *Hepatology* 2010; 52: 2086-95.
 15. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, et al. Patients with acute on chronic liver failure display "sepsis-like" immune paralysis. *J Hepatol* 2005; 42: 195-201.
 16. Berry PA, Antoniadis CG, Carey I, et al. Severity of the compensatory anti-inflammatory response determined by monocyte HLA-DR expression may assist outcome prediction in cirrhosis. *Intensive Care Med* 2011; 37: 453-60.
 17. Gao B, Jeong WI, Tian Z. Liver: an organ with predominant innate immunity. *Hepatology* 2008; 47: 729-36.
 18. Rimola A, Soto R, Bory F, et al. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology* 1984; 4: 53-8.
 19. Manifold IH, Triger DR, Underwood JC. Kupffer-cell depletion in chronic liver disease: implications for hepatic carcinogenesis. *Lancet* 1983; 2: 431-3.
 20. Runyon BA, Morrissey RL, Hoefs JC, Wyle FA. Opsonic activity of human ascitic fluid: a potentially important protective mechanism against spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985; 5: 634-7.
 21. Runyon BA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1988; 8: 632-5.
 22. Guarner-Argente C, Sánchez E, Vidal S, et al. Toll-like receptor 4 D299G polymorphism and the incidence of infections in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1192-9.
 23. Nischalke HD, Berger C, Aldenhoff K, et al. Toll-like receptor (TLR) 2 promoter and intron 2 polymorphisms are associated with increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2011; 55: 1010-6.
 24. Porto G, De Sousa M. Iron overload and immunity. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4707-15.
 25. Brock JH, Djeha A, Ismail M, et al. Cellular responses to iron and iron compounds. *Adv Exp Med Biol* 1994; 356: 91-100.
 26. Parrow NL, Fleming RE, Minnick MF. Sequestration and scavenging of iron in infection. *Infect Immun* 2013; 81: 3503-14.
 27. Jurczyk K. Iron and liver diseases. *Post Nauk Med* 2000; 1: 42-5.
 28. Rajkovic IA, Williams R. Abnormalities of neutrophil phagocytosis, intracellular killing and metabolic activity in alcoholic cirrhosis and hepatitis. *Hepatology* 1986; 6: 252-62.
 29. Tritto G, Bechlis Z, Stadlbauer V, et al. Evidence of neutrophil functional defect despite inflammation in stable cirrhosis. *J Hepatol* 2011; 55: 574-81.
 30. Shawcross DL, Shabbir SS, Taylor NJ, Hughes RD. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51: 1062-9.
 31. Zimmermann HW, Seidler S, Nattermann J, et al. Functional contribution of elevated circulating and hepatic non-classical CD14CD16 monocytes to inflammation and human liver fibrosis. *PLoS One* 2010; 5: e11049.
 32. Gomez F, Ruiz P, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 1122-8.
 33. Lin CY, Tsai IF, Ho YP, et al. Endotoxemia contributes to the immune paralysis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2007; 46: 816-26.
 34. Antoniadis CG, Wendon J, Vergani D. Paralyzed monocytes in acute on chronic liver disease. *J Hepatol* 2005; 42: 163-5.
 35. Xing T, Li L, Cao H, Huang J. Altered immune function of monocytes in different stages of patients with acute on chronic liver failure. *Clin Exp Immunol* 2007; 147: 184-8.
 36. Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7413-20.
 37. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* 2008; 88: 125-72.
 38. Mortira RK. Hepatic stellate cells and liver fibrosis. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 1728-34.
 39. Steib CJ, Gerbes AL, Bystron M, et al. Kupffer cell activation in normal and fibrotic livers increases portal pressure via thromboxane A(2). *J Hepatol* 2007; 47: 228-38.
 40. Rimola A, Soto R, Bory F, et al. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology* 1984; 4: 53-8.
 41. Yonkers NL, Sieg S, Rodriguez B, Anthony DD. Reduced naive CD4 T cell numbers and impaired induction of CD27 in response to T cell receptor stimulation reflect a state of immune activation in chronic hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2011; 203: 635-45.
 42. Lario M, Munoz L, Ubeda M, et al. Defective thymopoiesis and poor peripheral homeostatic replenishment of T-helper cells cause T-cell lymphopenia in cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 59: 723-30.
 43. Arguedas MR, Johnson A, Eloubeidi MA, Fallon MB. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients. *Hepatology* 2001; 34: 28-31.
 44. Papp M, Sipeki N, Vitalis Z, et al. High prevalence of IgA class anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) is associated with increased risk of bacterial infection in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 59: 457-66.
 45. Leber B, Mayrhauser U, Rybczynski M, Stadlbauer V. Innate immune dysfunction in acute and chronic liver disease. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121: 732-44.
 46. Rico MA, Quiroga JA, Subira D, et al. Features of the CD4 (+) T-cell response in liver and peripheral blood of hepatitis C virus-infected patients with persistently normal and abnormal alanine aminotransferase levels. *J Hepatol* 2002; 36: 408-16.
 47. Tian Z, Chen Y, Gao B. Natural killer cells in liver disease. *Hepatology* 2013; 57: 1654-62.
 48. Munoz L, Borrero MJ, Ubeda M, et al. Interaction between intestinal dendritic cells and bacteria translocated from the gut in rats with cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56: 1861-9.

PRACA POGLĄDOWA

Ryzyko okołooperacyjne u pacjentów z przewlekłą niewydolnością wątroby poddawanych zabiegom w zakresie jamy brzusznej

Perioperative risk in patients with chronic liver failure with undergone abdominal surgery

Dariusz Wasiak¹, Wojciech Lisik²,
Janusz Trzebicki³, Piotr Małkowski¹,
Maciej Kosieradzki²

¹Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego, Transplantacyjnego i Leczenia Pozaustrojowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny
²Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
³Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

ADRES DO KORESPONDENCJI: Dariusz Wasiak, Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego, Transplantacyjnego i Leczenia Pozaustrojowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Oczipka 6A/paw. XVI, 02-007 Warszawa, e-mail: wasiakdar@poczta.onet.pl

STRESZCZENIE

Zabieg chirurgiczny u pacjentów z chorobą wątroby, zwłaszcza schyłkową jej niewydolnością, włącznie z marskością i nadciśnieniem wrotnym, stanowi ogromne wyzwanie dla chirurgów. Bardzo ważna jest ocena zaawansowania i jakości uszkodzenia wątroby. Identyfikacja oraz oszacowanie czynników ryzyka okołooperacyjnych powikłań i śmiertelności, a także wdrożenie odpowiedniego schematu postępowania może pomóc w poprawie przeżycia i wyników leczenia operacyjnego.

SŁOWA KLUCZOWE: niewydolność wątroby, marskość, ryzyko okołooperacyjne.

ABSTRACT

A surgical procedure in patients with liver disease, such as liver cirrhosis, portal hypertension and especially end stage insufficiency, is a huge challenging to surgeons. Assessment of progression and liver damage staging are very important. Identification and estimations of perioperative complications and mortality risks, and implementation of a suitable procedure scheme may help with improving survivability rates and results of surgical treatments.

KEY WORDS: liver insufficiency, cirrhosis, perioperative risk.

WSTĘP

Przewlekła niewydolność wątroby jest rzadkim czynnikiem ryzyka w populacji chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym. Szacuje się, że 1 osoba na 700 przyjętych do planowej operacji ma nieprawidłowe stężenie enzymów wątrobowych, a co dziesiąty pacjent z zaawansowaną niewydolnością wątroby będzie poddany zabiegowi chirurgicznemu w ostatnich 2 latach życia [1, 2].

Szczególną grupę stanowią osoby z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby, takimi jak regularne i długoterminowe spożycie alkoholu, uzależnienie od narkotyków dożylnych, transfuzje krwi, liczne tatuaże oraz rodzinny wywiad w kierunku schorzeń wątroby. Podejrzenie kliniczne choroby tego narządu powinno

się pojawić w przypadku każdego pacjenta chirurgicznego, u którego obserwuje się rumień dłoni, pajęczki skórne, obrzęki kończyn dolnych, powiększone przysadki, ginekomastię i zanik jąder u mężczyzn lub piersi u kobiet [3].

Obraz nasilenia zaburzenia funkcjonowania wątroby może mieć szerokie spektrum – przypadkowe stwierdzenie nieznacznie zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych czy wyraźne zaburzenia charakterystyczne dla chorych z ostrą niewydolnością wątroby lub wyrównaną marskością.

Ryzyko przeprowadzenia zabiegu u pacjenta z chorobą wątroby zależy od etiologii jej niewydolności i nasilenia, a także od rodzaju i zakresu planowanego zabiegu chirurgicznego. Chociaż w przypadku zabiegów wykonywanych w trybie natychmiastowym lub

pilnym (np. zabiegów ratujących życie) identyfikacja i oszacowanie stopnia ryzyka okołoperacyjnego nie wpływa istotnie na decyzję terapeutyczną, to może jednak przełożyć się na odpowiednie, zindywidualizowane postępowanie śród- i pooperacyjne. W przygotowywaniu do zabiegów planowych każdy stopień klinicznie zidentyfikowanego zaburzenia czynności wątroby powinien być dokładnie określony, a stan zdrowia chorego odpowiednio wcześniej zoptymalizowany. U tych chorych nierzadko należy brać pod uwagę alternatywne do operacji chirurgicznej metody terapeutyczne.

SKALE OCENIAJĄCE RYZYKO WYSTĄPIENIA POWIKŁAŃ I ŚMIERTELNOŚCI

Istnieje kilka systemów, które pomagają w stratyfikacji nasilenia niewydolności wątroby, a przez to pośrednio w oszacowaniu ryzyka wystąpienia powikłań okołoperacyjnych.

Jednym z nich jest opracowana w 1964 r. przez Childa i Turcotte'a klasyfikacja dotycząca oceny ryzyka śmiertelności okołoperacyjnej u pacjentów poddawanych zabiegom zespołań naczyniowych wrotno-systemowych [4]. Klasyfikacja ta zmodyfikowana w 1973 r. przez Pugh'a i wsp. (znana obecnie jako skala Childa-Turcotte'a-Pugh'a – CTP) znalazła zastosowanie w ocenie ryzyka śmiertelności i chorobowości okołoperacyjnej u chorych z marskością wątroby [5]. Pacjenci z przewlekłą niewydolnością wątroby zakwalifikowani do grupy A wg CTP narażeni są na 10-procentową śmiertelność po operacji brzusznej niezwiązanej z wątrobą w porównaniu ze śmiertelnością do 30–31% w grupie B oraz 76–82% w grupie C [2, 6]. Ryzyko to można ograniczyć, operując takich chorych w ośrodkach specjalizujących się w chirurgii i przeszczepianiu wątroby [7].

Skala CTP obarczona jest jednak dużą subiektywnością oceny stanu klinicznego (nasilenie wodobrzusza, stopień encefalopatii) oraz brakiem jednorodności chorych zakwalifikowanych do tej samej grupy. W 2001 r. Kamath i wsp. wprowadzili skalę punktową pozwalającą ocenić ciężkość przewlekłej choroby wątroby [8]. Początkowo ten matematyczny model wykorzystywano do szacowania 3-miesięcznego wskaźnika przeżycia przed implantacją przeszłyjnego wewnątrzwątrobowego zespołaenia wrotno-układowego (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt* – TIPS). Obecnie, po modyfikacji przez Wiesner'a i wsp., skala ta – znana jako MELD (*Model of End-Stage Liver Disease*) – wykorzystywana jest do określenia stopnia uszkodzenia wątroby. Uwzględnia się w niej trzy parametry biochemiczne: osoczowe stężenie bilirubiny, osoczowe stężenie kreatyniny, wystandaryzowany współczynnik czasu protrombinowego

(*international normalized ratio* – INR) oraz bierze się pod uwagę niewydolność nerek objawiającą się potrzebą dializ [9]. W styczniu 2016 r. na podstawie dyrektywy wydanej przez *Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing* (UNOS) z 2014 r. skala MELD została uzupełniona o osoczowe stężenie jonu sodowego (MELDNa).

Wśród pacjentów z MELD poniżej 9 nie stwierdza się istotnego ryzyka pooperacyjnej niewydolności wątroby, natomiast przy MELD 9–10 może ona wystąpić u 3,6% operowanych. W przypadku chorych z MELD powyżej 10 pooperacyjna niewydolność wątroby wystąpi u co trzeciego z nich. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że wśród pacjentów z marskością wątroby poddawanych różnym dużym operacjom jedynie MELD, a nie wynik CTP, był predyktorem zwiększonej śmiertelności w ciągu 30, 90 i 365 dni po operacji [10].

Punktacja MELD pozwala również na ocenę ryzyka zgonu związanego z zabiegiem chirurgicznym. I tak, wzrost śmiertelności o 1% obserwuje się dla kolejnego punktu MELD w przedziale 5–20 i o 2% w przedziale powyżej 20. Próbuje się również obydwie skale ze sobą powiązać, uważając, że przedziały MELD < 10, 10–14, > 14 mogą odpowiadać odpowiednio grupom A, B, C wg CPT [11]. Poza tym MELD jest lepszym niż CTP predyktorem śmiertelności do 7 dni po zabiegu chirurgicznym u chorych z marskością wątroby [12].

Bardzo pomocna w ocenie ryzyka operacyjnego związanego z wystąpieniem poważnych powikłań lub zgonu pacjenta w czasie znieczulenia lub po nim jest skala opracowana przez *American Society of Anesthesiologists* (ASA) [13]. System ten, cały czas rozwijany, na podstawie przedoperacyjnej oceny stanu ogólnego pacjenta pozwala go zakwalifikować do jednej z pięciu grup (I–V). Na ogół klasa ASA większa niż II zwiększa ryzyko od 1,5- do 3,2-krotnie. Klasa V wg ASA jest najsilniejszym predyktorem 7-dniowej śmiertelności pooperacyjnej (prawie 100% chorych umrze w tym czasie), a MELD jest najsilniejszym predyktorem śmiertelności powyżej 7 dni i w dalszym okresie pooperacyjnym [10].

CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA ZWIĘKSZENIE RYZYKA OKOŁOPERACYJNEGO

Oprócz czynników ryzyka związanych z podstawową chorobą wątroby, rozległością i pilnością zabiegu chirurgicznego, istnieją również inne, które mogą pogorszyć rokowanie, związane z chorobami współistniejącymi i wiekiem pacjenta. Dodatkowo ryzyko okołoperacyjne zwiększa się w przypadku objawów występujących jako skutek niewydolności wątroby. Zaburzenia krzepnięcia, niedożywienie czy wodobrzusze istotnie pogarszają ro-

kowanie. Optymalne przygotowanie przed planowanym zabiegiem przyczynia się do zmniejszenia śmiertelności i powikłań okołoperacyjnych.

W każdym przypadku konieczna jest dokładna ocena metaboliczna, a w razie identyfikacji zaburzeń – ich korekta przed operacją. Niedożywienie, oprócz potwierdzonego zwiększenia zapotrzebowania na preparaty krwi, jest bezpośrednio związane z gorszym gojeniem i przekłada się na wydłużenie czasu hospitalizacji. Dynamika eliminacji lub też neutralizacji substancji obcych z krążenia zależy od stopnia ich związania z białkami osocza, wielkości przepływu krwi przez wątrobę i jej swoistych możliwości przeprowadzenia detoksykacji. Współwystępowanie nieprawidłowej czy ograniczonej syntezy osoczowych białek wiążących powoduje zaburzenia wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania środków znieczulenia miejscowego, zwiotczających mięśnie, leków analgetycznych i anestetyków stosowanych w okresie okołoperacyjnym. Jest to szczególnie istotne, gdy podawane są benzodiazepiny w celu sedacji u chorych zagrożonych wystąpieniem encefalopatii wątrobowej. Obraz kliniczny po ich zastosowaniu uniemożliwia ocenę stopnia encefalopatii, co utrudnia diagnostykę kliniczną nasilenia niewydolności wątroby [14]. Należy również pamiętać, że u pacjentów z wyjściową encefalopatią zwiększone jest istotnie ryzyko jej pogłębienia po operacji. Obecność encefalopatii zwiększa o 88% ryzyko śmiertelności pooperacyjnej [2].

Pojawiające się zaburzenia gospodarki płynowej mogą prowadzić do hipoperfuzji nerek. Przesunięcia płynów między poszczególnymi przestrzeniami organizmu lub ich straty w okresie śród- i pooperacyjnym muszą być bardzo szczegółowo monitorowane. Ryzyko wystąpienia niewydolności nerek nasilają diuretyki, środki neurotoksyczne, w tym niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i infekcje, jak również krwawienia do przewodu pokarmowego oraz hipotensja. Ze względu na częstą niedostateczną masę mięśniową w tej grupie chorych pozornie prawidłowe stężenie kreatyniny w osoczu może występować przy upośledzonej czynności nerek.

Niewydolność nerek może być również następstwem śródoperacyjnego usunięcia dużej objętości płynu puchlinowego dokonanego bez uzupełnienia albumin. Poza tym wodobrzusze pojawiające się po operacji może prowadzić do rozejścia się rany, przepukliny powłok brzusznych i niewydolności oddechowej spowodowanej ograniczeniem mobilności przepony. Wodobrzusze u pacjentów z marskością wątroby wiąże się z 37–83-procentową śmiertelnością w porównaniu z 11-procentową śmiertelnością u osób bez *ascitu* [15].

Zaawansowana choroba wątroby może powodować wystąpienie hipoglikemii wynikającej z upośle-

dzenia glukoneogenezy i zmniejszenia zapasów glikogenu. Postępowanie terapeutyczne mające na celu stabilizację metaboliczną powinno być rozpoczęte już w okresie przedoperacyjnym, gdy spodziewamy się nasilenia zaburzeń po operacji. U pacjentów z alkoholową chorobą wątroby i encefalopatią Wernickego znane są korzyści z przedoperacyjnej suplementacji witaminą B₁ [16].

Mimo doskonałego przygotowania przedoperacyjnego i wyboru optymalnego czasu i rodzaju operacji, łagodne zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, fosfatazy alkalicznej lub wzrost stężenia bilirubiny są powszechne po zabiegach chirurgicznych, niezależnie od rodzaju znieczulenia, ale ustępują zwykle bez dalszych konsekwencji [17].

RODZAJ I PILNOŚĆ ZABIEGU

Oprócz zaawansowania niewydolności wątroby oraz obecności i nasilenia chorób współistniejących, również rodzaj i tryb zabiegu chirurgicznego odgrywa istotną rolę w zwiększeniu narażenia na określone ryzyko wystąpienia powikłań i śmiertelności. W przypadku zabiegów wykonywanych ze wskazań pilnych można oczekiwać śmiertelności w granicach 50% (10% w grupie A, 30% w grupie B i 82% w grupie C wg CTP) w porównaniu z 18% w przypadku planowych operacji. Ryzyko takie utrzymuje się jeszcze ponad 3 miesiące po operacji (śmiertelność po 1 i 3 miesiącach przy zabiegach doraźnych wynosi odpowiednio 19% i 44%, a planowanych 17% i 21%) [6, 18].

Dodatkowo w ocenie ryzyka musi być uwzględniony stopień upośledzenia funkcji wątroby, co ostatecznie powinno wpływać na wybór metody chirurgicznej. W operacjach brzusznych nie dotyczących wątroby umieralność w ciągu 30 dni po zabiegu u chorych z marskością wzrasta 4-krotnie (16,3% w porównaniu z 3,5% u pacjentów bez choroby wątroby). Zależy to oczywiście od ciężkości przedoperacyjnych zaburzeń opisywanych wg klasyfikacji CTP (4% w grupie A, 32% w grupie B, 55% w grupie C), czasu trwania operacji oraz ogólnych, charakterystycznych dla danej procedury powikłań pooperacyjnych [18]. Występowanie powikłań i ryzyko zgonu jest najwyższe u chorych poddawanych operacjom kardiochirurgicznym (do 31% śmiertelności okołoperacyjnej) oraz przy otwartych operacjach brzusznych, takich jak cholecystektomia (do 17% śmiertelności okołoperacyjnej), resekcja żołądka (do 78% powikłań, 54% śmiertelności) i resekcja jelita grubego (do 48% powikłań i 24% śmiertelności) [10]. Techniki minimalnie inwazyjne przy odpowiedniej biegłości chirurgicznej są obciążone mniejszym ryzykiem wystąpienia powikłań niż metody klasyczne [19, 20].

Niezależne czynniki ryzyka wystąpienia powikłań i śmiertelności u pacjentów z marskością wątroby poddawanych zabiegowi chirurgicznemu zostały opisane w 2001 r. przez Zisera i Plevaka [21]. Zauważono, że ryzyko wystąpienia powikłań zwiększa się w przypadku obecności wodobrzusza, marskości innej niż pierwotna żółciowa marskość wątroby (*primary biliary cirrhosis* – PBC), zwiększonego stężenia kreatyniny w osoczu, zakażenia przedoperacyjnego, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, wywiadu w kierunku krwawienia do górnego odcinka przewodu pokarmowego, dużego zakresu zabiegu chirurgicznego, ASA IV–V oraz jeżeli chory klasyfikuje się do grupy B lub C wg CPT. Do czynników predykcyjnych śmiertelności zaliczono: płeć męską, grupę B lub C wg CPT, wodobrzusze, marskość inną niż PBC, zakażenie przedoperacyjne, ASA IV–V i zabiegi chirurgiczne w zakresie układu oddechowego. Efekt kumulacyjny tych czynników zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań okołoperacyjnych o 9,3% przy 1, 14,5% przy 2, 33,5% przy 3, 63% przy 4 lub 5, 73,3% przy 6 i o 100% przy występowaniu 7 lub 8 wyżej wymienionych czynników.

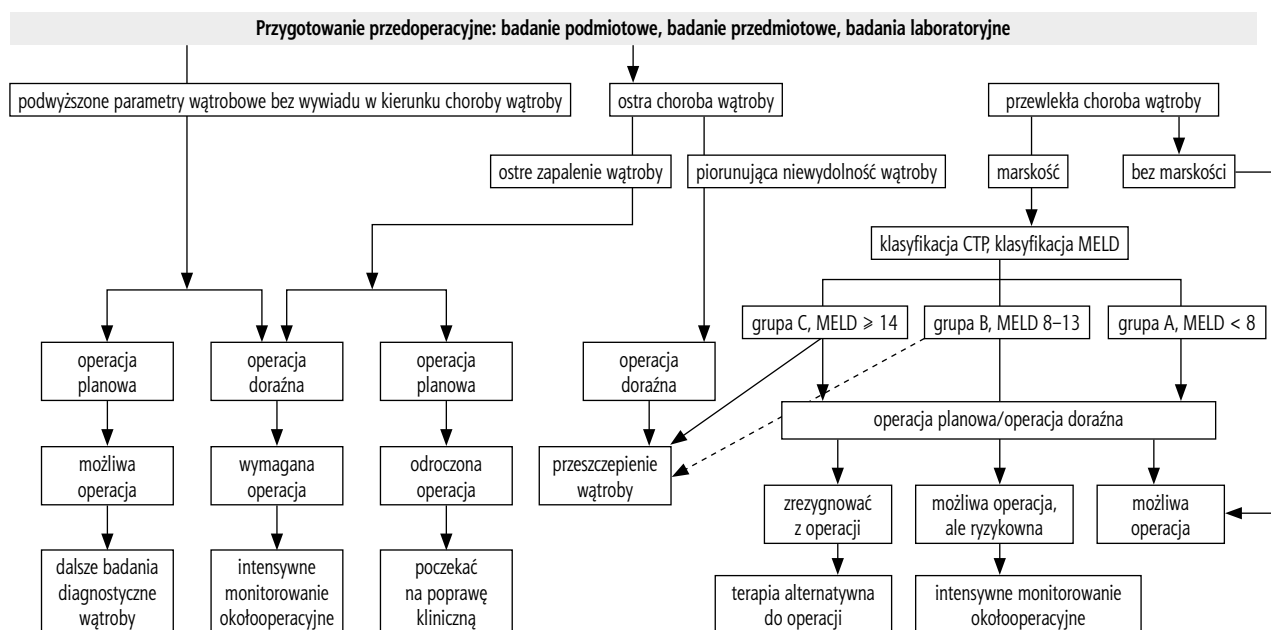
Ze względu na niekorzystne rokowanie po operacji ostre zapalenie wątroby, bez względu na jego etiologię, jest podstawowym przeciwwskazaniem do wykonania planowego zabiegu [22]. Również chorzy z marskością wątroby znajdujący się w grupie C wg CTP, a także z ciężkimi zaburzeniami krzepnięcia lub niestabilnymi schorzeniami pozawątrobowymi nie powinni być operowani w trybie planowym. Wyjątkiem są tutaj zabiegi wrotno-systemowe i przeszczepienie wątroby (ryc. 1).

Miedzy innymi dzięki restrykcyjnej kwalifikacji i indywidualizacji leczenia śmiertelność chorych z mar-

skością wątroby poddanych resekcji raka wątrobowokomórkowego została zredukowana do mniej niż 5%.

Powołując się na pracę Rädle i wsp., pacjentów z uszkodzeniem wątroby poddawanych zabiegom planowym można zakwalifikować do jednej z trzech sytuacji klinicznych [23]:

- pacjenci bez objawów choroby, bez wywiadu w kierunku chorób wątroby, z podwyższonymi próbami wątrobowymi (częstość występowania od 1 : 300 do 1 : 700 wszystkich „zdrowych” kandydatów do zabiegu); przygotowując się do zabiegu planowego, należy bezwzględnie wyjaśnić przyczynę nieprawidłowości; ryzyko jest niezwiększone;
- pacjenci ze stwierdzoną funkcjonalnie stabilną chorobą wątroby – ryzyko niezwiększone; nawet w resekcji wątroby, u pacjentów z grupy A wg CPT i z marskością wątroby nie stwierdza się zwiększonej śmiertelności w porównaniu z grupą kontrolną (3,5% vs 3,0%); w stłuszczeniu wątroby śmiertelność wzrasta z reguły tylko przy resekcji wątroby i zależy od stopnia stłuszczenia (> 10%, gdy stłuszczenie przekracza 30%);
- pacjenci z objawową chorobą wątroby – w postępującej chorobie wątroby lub wyrównanej marskości okołoperacyjne ryzyko wystąpienia powikłań, zachorowalności i śmiertelności jest szczególnie zwiększone [24, 25]. Należy brać pod uwagę patofizjologiczne zmiany w innych narządach i układach przy uwzględnieniu nakładających się zaburzeń funkcji wątroby. O ryzyku operacyjnym wtórnie decyduje zakres uszkodzenia innych narządów. W operacjach pozawątrobowych ryzyko śmiertelności związanej z ciężką encefalopatią zwiększa się o współczynnik 35



RYCINA 1. Schemat postępowania chirurgicznego u chorych z niewydolnością wątroby [23]

[26]. Okołooperacyjna poprawa stanu klinicznego pacjenta, czyli wyrównanie koagulopatii, wodobrzusza, encefalopatii, hiponatremii i zaburzeń czynności nerek, może zapobiec powikłaniom, zwłaszcza u osób z grupy B i C wg CTP, i istotnie wpłynąć na zmniejszenie ryzyka operacyjnego. U wyniszczonych chorych należy rozważyć przedoperacyjne żywienie pozajelitowe [27].

PODSUMOWANIE

Zabiegi wykonywane w trybie pilnym u chorych z niewydolnością wątroby obarczone są bardzo dużym ryzykiem wystąpienia powikłań i śmiertelności okołooperacyjnej. Planowe zabiegi chirurgiczne są przeciwwskazane u chorych: w grupie C wg CPT, z wysokim wskaźnikiem MELD, ASA powyżej II, z ostrym zapaleniem wątroby, ciężką koagulopatią lub ciężkimi pozawątrobowymi objawami choroby wątroby. Należy unikać zabiegów u pacjentów z MELD większym lub równym 8 lub zakwalifikowanych do grupy B wg CTP, chyba że zostali oni poddani dokładnej ocenie przedoperacyjnej, indywidualnemu przygotowaniu i zaplanowano dokładną opiekę pooperacyjną. Zawsze powinno się oceniać MELD i CTP komplementarnie, a nie konkurencyjnie, i opierać się na indywidualnej ocenie każdego chorego w prognozowaniu ryzyka okołooperacyjnego. Do przygotowania, prowadzenia w trakcie zabiegu chirurgicznego i po nim chorych z niewydolnością wątroby niezbędne jest zaangażowanie zespołu wielodyscyplinarnego (anestezjologów, chirurgów, internistów, hepatologów), a takie operacje powinny być przeprowadzane w ośrodkach z odpowiednim zasobem sprzętowym i doświadczeniem klinicznym.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Patel T. Surgery in the patient with liver disease. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 593-9.
- Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC Jr. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg* 1984; 199: 648-55.
- Ozawa K, Aoyama H, Yasuda K, et al. Metabolic abnormalities associated with postoperative organ failure. A redox theory. *Arch Surg* 1983; 118: 1245-51.
- Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1: 1-85.
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-9.
- Franzetta M, Raimondo D, Giammanco M, et al. Prognostic factors of cirrhotic patients in extra-hepatic surgery. *Minerva Chir* 2003; 58: 541-4.
- Telem DA, Schiano T, Goldstone R, et al. Factors that predict outcome of abdominal operations in patients with advanced cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 451-7.
- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-70.
- Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7: 567-80.
- Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, et al. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 132: 1261-9.
- Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, et al. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2005; 242: 244-51.
- Befeler AS, Palmer DE, Hoffman M, et al. The safety of intra-abdominal surgery in patients with cirrhosis: model for end-stage liver disease score is superior to Child-Turcotte-Pugh classification in predicting outcome. *Arch Surg* 2005; 140: 650-4.
- Little JP. Consistency of ASA grading. *Anaesthesia* 1995; 50: 658-9.
- Friedman LS. Surgery in the patient with liver disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2010; 121: 192-204.
- Conn M. Preoperative evaluation of the patient with liver disease. *Mt Sinai J Med* 1991; 58: 75-80.
- Weimann A, Kuse ER, Bechstein WO, et al. Perioperative parenteral and enteral nutrition for patients undergoing orthotopic liver transplantation. Results of a questionnaire from 16 European transplant units. *Transpl Int* 1998; 11 Suppl 1: S289-91.
- Clarke RS, Doggart JR, Lavery T. Changes in liver function after different types of surgery. *Br J Anaesth* 1976; 48: 119-28.
- Csikesz NG, Nguyen LN, Tseng JF, Shah SA. Nationwide volume and mortality after elective surgery in cirrhotic patients. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 96-103.
- Cobb WS, Heniford BT, Burns JT, et al. Cirrhosis is not a contraindication to laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2005; 19: 418-23.
- Curro G, Baccarani U, Adani G, Cucinotta E. Laparoscopic cholecystectomy in patients with mild cirrhosis and symptomatic cholelithiasis. *Transplant Proc* 2007; 39: 1471-3.
- Ziser A, Plevak DJ. Morbidity and mortality in cirrhotic patients undergoing anesthesia and surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001; 14: 707-11.
- Ziser A, Plevak DJ, Wiesner RH, et al. Morbidity and mortality in cirrhotic patients undergoing anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 1999; 90: 42-53.
- Rädle J, Rau B, Kleinschmidt S, Zeuzem S. Operative risk in patients with liver and gastrointestinal diseases. *Dtsch Arztebl* 2007; 104: 1914-21.
- Keegan MT, Plevak DJ. Preoperative assessment of the patient with liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2116-27.
- Wu CC, Yeh DC, Lin MC, et al. Improving operative safety for cirrhotic liver resection. *Br J Surg* 2001; 88: 210-5.
- Rice HE, O'Keefe GE, Helton WS, Johansen K. Morbid prognostic features in patients with chronic liver failure undergoing nonhepatic surgery. *Arch Surg* 1997; 132: 880-4.
- Wiklund RA. Preoperative preparation of patients with advanced liver disease. *Crit Care Med* 2004; 32 (4 Suppl.): S106-15.

PRACA POGLĄDOWA

Ryzyko wystąpienia powikłań zabiegów endoskopowych u chorych z marskością wątroby

The risk of complications during endoscopy therapy of patients with liver cirrhosis

Krzysztof Simon^{1,2}, Iwona Orłowska^{1,2},
Monika Pazgan-Simon^{1,2}

¹Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział
Lekarsko-Stomatologiczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
²I Oddział Zakaźny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu

ADRES DO KORESPONDENCJI: Krzysztof Simon, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, Uniwersytet Medyczny, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław, e-mail: krzysimon@gmail.com

STRESZCZENIE

Procedura endoskopowa może mieć charakter zarówno diagnostyczny, jak i terapeutyczny. Ze względu na możliwe, choć niewielkie, ryzyko wystąpienia powikłań takich zabiegów dla pacjenta badanie endoskopowe powinno być wykonywane tylko ze ściśle określonych wskazań, po uwzględnieniu przeciwwskazań. W kompleksowej diagnostyce marskości wątroby, niezależnie od przyczyny oraz stopnia zaawansowania choroby, spośród technik endoskopowych najczęściej wykorzystuje się endoskopię górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz dróg żółciowych (cholangioskopia), rzadziej inne techniki. Znaczenie badań endoskopowych, a także ryzyko ich wykonywania istotnie wzrastają wraz z postępem zaawansowania choroby wątroby, ponieważ zmiany w obrębie narządów rurowych przewodu pokarmowego obserwuje się aż u 87% pacjentów z marskością wątroby.

SŁOWA KLUCZOWE: marskość wątroby, ezofagogastroduodenoskopia, kolonoskopia, nadciśnienie wrotne, małopłytkowość, encefalopatia, rak pierwotny wątroby.

ABSTRACT

Endoscopy methods are not only diagnostics, but very often therapeutic. Endoscopic techniques have a small but definite incidence of complication, so endoscopy procedures should be performed not routinely but only when the indication exist. The typical endoscopic procedures used in diagnosis and therapy of liver cirrhosis are endoscopy or upper and lower GI tract oesophagogastroduodenoscopy, cholangioscopy, less often other technics. Significance of endoscopy procedures decidedly increases in the case of chronic progressive liver diseases, independently of aetiology, where changes in GI tract are observed to 87% of patients.

KEY WORDS: liver cirrhosis, esophagogastroduodenoscopy, colonoscopy, portal hypertension, thrombocytopenia, encephalopathy, hepatocellular carcinoma.

MARSKOŚĆ WĄTROBY

Za marskość wątroby uznaje się przewlekły, rozlany proces chorobowy wątroby charakteryzujący się zaburzeniem prawidłowej cytoangioarchitektoniki tego narządu, wytworzeniem skrótów naczyniowych i wyodrębnieniem guzków rzekomych. Obecność tylko włóknienia wątroby, niezależnie od stopnia zaawansowania, nie może być traktowana jako marskość. Kryteria podziału marskości wątroby są zróżnicowane. Marskość klasyfikuje się pod względem etiologicznym, morfolo-

gicznym, czynnościowym (funkcja wyrównana lub niewyrównana), ze względu na aktywność biochemiczną procesu chorobowego (aktywna lub nieaktywna) oraz pod względem klinicznym (wrotna, pomartwiczna, dysmetaboliczna, żółciowa i splenomegaliczna) [1–3].

CZYNNIKI ETIOLOGICZNE

Do najważniejszych przyczyn przewlekłych chorób wątroby, a także marskości wątroby, zalicza się wirusy hepatotropowe [wirus zapalenia wątroby typu B (*hepa-*

titis B virus – HBV), typu D (*hepatitis D virus* – HDV), typu C (*hepatitis C virus* – HCV)]; czynniki toksyczne, takie jak alkohol, toksyny, niektóre leki i środki chemiczne; choroby autoimmunizacyjne; zaburzenia metaboliczne, np. zaburzenia gospodarki tłuszczowej (obecnie główna przyczyna wskazań do przeszczepienia wątroby w USA), spichrzanie żelaza, miedzi, niedobór α 1-antytrypsyny, rzadko inne; choroby dróg żółciowych; choroby żył wątrobowych i naczyń zlewiska żyły wrotnej; rzadziej inne przyczyny.

OBRAZ KLINICZNY

Obraz marskości wątroby jest szeroki i zróżnicowany. O ostatecznym przeżyciu decydują różnorodne powikłania (występujące wybiórczo lub łącznie) dotyczące praktycznie wszystkich układów. U części pacjentów nie stwierdza się istotnych dolegliwości i objawów klinicznych, a marskość wątroby rozpoznawana jest przypadkowo, np. w trakcie zabiegów chirurgicznych w jamie brzusznej. U większości pacjentów marskość ma charakter postępujący, nawet po eliminacji czynnika sprawczego (np. skuteczne leczenie zakażenia HCV czy supresja replikacji HBV). Do skutków przebudowy marskiej wątroby, niezależnie o wyjściowego czynnika sprawczego, zalicza się: nadciśnienie wrotne ze wszystkimi związanymi z nim następstwami, stałe lub okresowe zaburzenia neuropsychiatryczne (np. encefalopatię wrotną), zwiększoną podatność na zakażenia oraz postępujące upośledzenie licznych funkcji metabolicznych wątroby, w tym zaburzenia metabolizmu wielu leków i funkcji hemostatycznych (tab. 1).

TABELA 1. Powikłania i skutki marskości wątroby

nadciśnienie wrotne i jego powikłania:
rozwój krążenia obocznego – żyłki przełyku i innych narządów rurowych przewodu pokarmowego i ich konsekwencje wtórne (krwotoki, zaburzenia odżywiania, zaburzenia metabolizmu leków)
gastro-, entero-, kolopatia wrotna i ich skutki (krwawienia ze śluzówek)
poszerzenia naczyniowe w żołądku (GAVE – obraz „skórki melona”) i ich skutki (krwawienia)
wodobrzusze i jego konsekwencje (np. samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej, przepukliny, niewydolność krążeniowo-oddechowa)
splenomegalia, zwykle z hipersplenizmem
encefalopatia wątrobowa
cholestaza
zespół wątrobowo-nerkowy
zespół wątrobowo-płuczny
wyniszczenie
pierwotny rak wątroby – HCC (także postaci mieszane HCC/ChCC)
zaburzenia funkcji układu immunologicznego i wzrost ryzyka wystąpienia zakażeń

W wątrobie syntetyzowane są liczne czynniki krzepnięcia, antykoagulanty, białka fibrynolityczne, trombopoetyna (hormon stymulujący produkcję płytek krwi). Wątroba wpływa również na przebieg procesów krzepnięcia i fibrynolizy poprzez usuwanie nadmiaru poszczególnych czynników związanych z krzepnięciem czy fibrynolizą, a także produktów powstałych w trakcie tych procesów. Ostateczny efekt i zakres zaburzeń funkcji hemostatycznych wątroby w przebiegu marskości jest bardzo zróżnicowany – czasami nie stwierdza się żadnych klinicznych objawów tych zaburzeń, w innych przypadkach obserwuje się masywne krwawienia, zakrzepicę, zwłaszcza naczyń zlewiska żyły wrotnej, która często stanowi pierwszą manifestację raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) wklajającego marskość wątroby [2–8].

BADANIE ENDOSKOPOWE U PACJENTÓW Z MARSKOŚCIĄ WĄTROBY

Pojęciem endoskopia określa się wszelkie procedury medyczne związane z wziernikowaniem narządów rurowych i jamistych za pomocą specjalistycznego sprzętu wyposażonego w źródło światła i odpowiedni układ rejestracji obrazu. Badanie endoskopowe może mieć charakter diagnostyczny i/lub coraz częściej terapeutyczny. Należy je wykonywać wyłącznie po uzyskaniu pisemnej zgody pacjenta lub jego reprezentanta prawnego, tylko ze ściśle określonych wskazań, po uwzględnieniu bezwzględnych lub względnych przeciwwskazań, tak często obserwowanych u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby. Istotne przed zabiegiem jest omówienie z pacjentem procedury badania, co ułatwia współpracę i zwiększa efektywność prowadzonego badania endoskopowego. W przypadku braku współpracy pacjenta przy jednoczesnym zagrożeniu jego życia (np. krwotok z przewodu pokarmowego) zabieg wykonuje się w znieczuleniu ogólnym, co niestety może nasilać i utrzymywać objawy encefalopatii.

Prawidłowa organizacja pracy pracowni endoskopowej, jakość i sposób konserwacji sprzętu, odpowiednie umiejętności i wiedza personelu wykonującego badanie oraz właściwe przygotowanie pacjenta do badań poprawiają bezpieczeństwo wykonywania zabiegu związane z możliwym niekorzystnym działaniem przede wszystkim czynników fizycznych (sprzęt), rzadko czynników chemicznych i biologicznych – obecnych przecież w gabinetach zabiegowych, a także zmniejszają ryzyko uszkodzenia sprzętu. Trzeba również zdawać sobie sprawę, że procedury endoskopowe wiążą się z niewielkim ryzykiem dla personelu wykonującego badanie, związanego z działaniem tych samych czynników co u pacjenta. Jest to element pragmatyki zawodu i dotyczy całego zespołu wykonującego badanie [4, 8].

W kompleksowej diagnostyce i leczeniu zaawansowanych chorób wątroby, w tym marskości wątroby, wykorzystuje się wszystkie znane techniki i procedury endoskopowe. W praktyce najczęściej wykonywanymi badaniami endoskopowymi w tej grupie pacjentów są badania endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego (ezofago-, gastro-, duodeno-, entero-, fistulo-, cholangioskopia, enteroskopia balonowa), dolnego odcinka przewodu pokarmowego (rekto-, sigmo-, kolonoskopia) oraz dróg żółciowych (cholangioskopia, endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna), rzadziej endoultrasonografia czy laparoscopia [8–13]. Wynika to z faktu, że zmiany w obrębie przewodu pokarmowego u pacjentów z dokonaną marskością wątroby obserwuje się aż u ok. 87% pacjentów. Z praktycznego punktu widzenia zmiany w obrębie przewodu pokarmowego u pacjentów z marskością wątroby można podzielić na związane z nadciśnieniem wrotnym oraz niebędące konsekwencją nadciśnienia wrotnego (tab. 1). Właśnie zmiany będące konsekwencją nadciśnienia wrotnego w obrębie przewodu pokarmowego oraz zaburzenia krzepnięcia najczęściej zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań w trakcie wykonywania procedur endoskopowych, zwłaszcza zabiegowych.

Do zmian niezwiązanych z nadciśnieniem wrotnym, występujących zdecydowanie częściej u pacjentów z marskością wątroby niż w populacji ogólnej, zalicza się: uszkodzenie przełyku wskutek zarzucania treści żołądkowej do przełyku (*reflux oesophagitis*) i drożdżycę przełyku; różne postacie zapalenia śluzówki żołądka; wrzody trawienne żołądka i dwunastnicy [mają one często przebieg bezobjawowy (w 37–70% przypadków), nawrotowy z tendencją do krwawień]; cechy skazy krwotocznej widoczne na śluzówce narządów rurowych przewodu pokarmowego. Stwierdzono aż u 82% pacjentów z marskością wątroby zakażenia *Helicobacter pylori* (HP), niezależnie od wieku [5, 10]. Tak duża częstość występowania zakażenia HP niewątpliwie wpływa na częstość występowania zapaleń śluzówki i wrzodów trawiennych żołądka oraz dwunastnicy u pacjentów z marskością wątroby. Endoskopia przewodu pokarmowego u pacjentów z marskością wątroby jest podstawowym narzędziem w:

- 1) diagnozowaniu i różnicowaniu dolegliwości i objawów, które mogą się wiązać z zajęciem narządów rurowych przewodu pokarmowego (np. wystąpienie objawów dyspeptycznych, utrudnione lub bolesne połykanie, schorzenia przewodu pokarmowego lub podejrzenie takiej choroby stwierdzonej innymi metodami, np. za pomocą ultrasonografii),
- 2) diagnostyce przyczyn i leczeniu krwawień z przewodu pokarmowego będących skutkiem nadciśnienia wrotnego i zaburzeń hemostazy u tych pacjentów,

- 3) ocenie skuteczności leczenia farmakologicznego, endoskopowego i chirurgicznego oraz następstw nadciśnienia wrotnego i jego przyczyn [3–5, 8, 10].

ENDOSKOPIA GÓRNEGO ODCINKA PRZEWODU POKARMOWEGO

Badanie to jest możliwe i bezpieczne jedynie po uwzględnieniu istotnych przeciwwskazań, do których należą: brak współpracy z pacjentem, tak częsty przy encefalopatii, ostre zapalenie otrzewnej, objawy perforacji wrzodu trawiennego i rzadziej obserwowane u pacjentów z marskością ostre oparzenie przełyku, napad dychawicy oskrzelowej, ostra niewydolność oddechowa, niestabilna choroba wieńcowa, tętniak aorty, ciąża, niestabilność kręgów szyjnych. Ocenia się, że ryzyko wystąpienia poważnych powikłań przy wykonywaniu ezofagogastroduodenoskopii nie przekracza 1 na 500 badań, a ryzyko zgonu 1 na 10 000 badań. Ryzyko to jest większe u pacjentów, u których wykonuje się endoskopowe procedury zabiegowe, i jeszcze większe w porównaniu z populacją ogólną, jeśli procedury endoskopowe, zwłaszcza zabiegowe, przeprowadza się u pacjentów z marskością wątroby. Ryzyko to wzrasta, jeżeli zabieg endoskopowy wykonywany jest w trybie nagłym, szczególnie u pacjentów z encefalopatią, czynnym krwawieniem z przewodu pokarmowego, skazą krwotoczną oraz w zaawansowanym wieku. Do najczęstszych powikłań procedur endoskopowych wykonywanych u pacjentów z marskością wątroby zalicza się: krwotok, perforację i uogólnione zakażenie [3, 6–8, 10, 11, 13].

Krwotok

W tabeli 2 przedstawiono zabiegi endoskopowe obarczone wysokim ryzykiem wystąpienia krwawienia wg Europejskiego Towarzystwa Endoskopii Przewodu Pokarmowego [11]. Niezależnie od ryzyka krwawienia, wykonywanie części z nich przy nasilonym krążeniu obocznym, znacznym wodobrzuszu lub skazie krwotocznej nie zawsze jest technicznie możliwe. Jednocześnie nie stwierdzono, aby diagnostyczne zabiegi endoskopowe u pacjentów z marskością wątroby powodowały wyższe ryzyko wystąpienia powikłań, niezależnie od ich charakteru. Jednak w praktyce własnej wielokrotnie obserwowaliśmy wystąpienie krwotoku w trakcie przesuwania endoskopu wzdłuż dobrze wypełnionych i cienkościennych żyłaków przełyku z endoskopowymi cechami zagrażającego krwawienia oraz ze śluzówki żołądka i dwunastnicy z cechami zaawansowanej gastro- czy duodenopatii. Krwawienia takie zaobserwowane w trakcie endoskopii dość szybko udaje się technicznie zahamować. Czynniki ryzyka

TABELA 2. Zabiegi endoskopowe o wysokim ryzyku wystąpienia krwawienia wg Europejskiego Towarzystwa Endoskopii Przewodu Pokarmowego [1]

endoskopowa mukozektomia lub dysekcja podśluzówkowa
ampulektomia lub sfinkterotomia, lub dylatacja dużym balonem
endoskopowa USG plus biopsja cienkoigłowa
polipektomia
opaskowanie żyłaków przełyku
przeškóna gastrostomia
rozszerzanie zwężeń w górnym lub dolnym odcinku przewodu pokarmowego
implantowanie stentu do przełyku, jelita cienkiego lub jelita grubego

TABELA 3. Przyczyny krwawień u pacjentów z marskością wątroby – przyczyny naczyniowe [7]

nadciśnienie wrotne [czyli wzrost ciśnienia w żyłę wrotnej > 12 mm Hg (norma: 5–6 mm Hg) z jednoczesnym wzrostem gradientu (WHVP) między ciśnieniem w żyłę wrotnej a ciśnieniem w żyłę czczej dolnej > 2–6 mm Hg określa się mianem nadciśnienia wrotnego (PH)]:
obecność naczyń krążenia obocznego: żyłaki przełyku, żołądka, odbytnicy, powłok jamy brzusznej, rzadziej w innych miejscach
gastropatia, enteropatia i kolopatia wrotna
poszerzenia naczyniowe w żołądku (GAVE)
hipersplenizm
zaburzenia funkcji cytokin związanych z napięciem ściany naczyń
zastój naczyniowy w kończynach dolnych:
żyłaki podudzi
zastój naczyniowy pochodzenia hydrostatycznego (hipoproteinemia, ucisk na naczynia żyłne i limfatyczne miednicy małej w przebiegu wodobrzusza, upośledzony drenaż z kończyn dolnych)

TABELA 4. Przyczyny krwawień u pacjentów z marskością wątroby – skaza płytkowa [2, 7]

obniżona liczba płytek krwi:
sekwestracja płytek w śledzionie
zmniejszona produkcja trombopoetyny
choroby współtowarzyszące (zakażenia wirusowe, alkoholizm, niedożywienie)
mielosupresja (zakażenia wirusowe, alkoholizm, niedobór folianów, leki)
małopłytkowość immunologiczna (u chorych zakażonych HCV)
zaburzona funkcja płytek krwi:
zaburzone wytwarzanie
nabyte zaburzenia spichrzania
zaburzenia sekrecji
zmienione stężenie tlenu azotu (i zmieniona aktywność)
zmiany w stężeniu kwasu arachidonowego w ścianie płytek (mniej TXA ₂)
wpływ krążących paraprotein

krwawień, będące jednocześnie czynnikami ryzyka wystąpienia krwawienia przy wykonywaniu procedur endoskopowych u pacjentów z marskością wątroby można podzielić na trzy grupy:

- 1) pochodzenia naczyniowego. Ryzyko wystąpienia krwawienia w naturalnym przebiegu marskości wątroby dotyczy 20–50% pacjentów z nadciśnieniem wrotnym. Śmiertelność przy pierwszym krwotoku wynosi obecnie 15–20% i istotnie zmniejszyła się w ostatnich 20 latach. Niestety ryzyko nawrotu krwotoku dotyczy 40% pacjentów w ciągu 6 tygodni (głównie w 1. tygodniu) od przebycia krwotoku z przewodu pokarmowego. Śmiertelność jest tym wyższa, im bardziej zaawansowana jest marskość wątroby (u pacjentów w klasie A wg klasyfikacji Childa-Pugha wynosi ok. 0%, a u pacjentów w klasie C wg klasyfikacji Childa-Pugha ok. 30%) lub jeśli marskość towarzyszy pierwotny rak wątroby, posocznica, zakrzepica żyły wrotnej lub ostre alkoholowe zapalenie wątroby. Jeżeli z krwawieniem współwystępuje wodobrzusze, to wg klasyfikacji podanej przez D'Amico ryzyko zgonu u tych pacjentów w obserwacji rocznej sięga 57%! [1–4] (tab. 3);
- 2) związane z zaburzeniami liczby i funkcji płytek krwi. Małopłytkowość u tych pacjentów jest wynikiem głównie sekwestracji trombocytów w śledzionie. Ponadto obserwuje się zmniejszoną i zmniejszającą się w trakcie postępu marskości syntezę trombopoetyny w wątrobie, hormonu stymulującego syntezę płytek krwi. Niekorzystnie na liczbę płytek krwi oddziałują choroby współtowarzyszące, takie jak inne zakażenia, alkoholizm u części pacjentów, niedożywienie, zazwyczaj obserwowane w zaawansowanej marskości wątroby, małopłytkowość immunologiczna u chorych zakażonych HCV. Zaburzona jest też funkcja płytek krwi. Zaburzenia czynnościowe płytek krwi są wynikiem ich nieprawidłowego wytwarzania (z przyczyn wymienionych powyżej), zaburzonego uwalniania ze szpiku, zmian stężenia i aktywności tlenu azotu (szczególnie jego izoformy eNO produkowanej z argininy w komórkach endotelium). Mała liczba i/lub zaburzenia funkcji płytek krwi u pacjentów z marskością wątroby słabo korelują ze wzrostem ryzyka krwawienia z żyłaków przewodu pokarmowego, ale zależą od ryzyka krwawień przy procedurach chirurgicznych, zabiegach endoskopowych i stomatologicznych [2, 3, 14] (tab. 4);
- 3) związane z niedoborem czynników krzepnięcia i zaburzeniami fibrynolizy. Poza czynnikiem von Willebranda uwalnianym przez komórki śródbłonna naczyniowego pozostałe czynniki krzepnięcia są syntetyzowane w wątrobie. Czynniki VIII syntetyzowany głównie przez komórki śródbłonna

naczyń zatokowych wątroby może powstawać również w miejscach pozawątrobowych. Dlatego też w marskości pozapalnej główną przyczyną skazy osoczowej jest niedobór czynników krzepnięcia syntetyzowanych w wątrobie, nasilający się w miarę progresji choroby tego narządu czy powtarzających się krwawień z przewodu pokarmowego (tab. 5). Pierwsze objawy niedoboru dotyczą zwykle czynników o bardzo krótkim półokresie życia, czyli czynnika VII (ok. 4–6 godzin), później czynnika V. U pacjentów niedożywionych, co zwykle obserwuje się w zaawansowanej marskości wątroby, oraz u pacjentów, u których marskość powikłana jest cholestazą, obserwuje się ponadto niedobór witaminy K, która decyduje o syntezie czynników II, VII, IX i X. Ponadto stwierdza się u tych pacjentów niewielkie nadmierne zużycie czynników krzepnięcia. Zużycie to gwałtownie wzrasta, gdy nakładają się dodatkowe zakażenia, np. w przypadku samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej czy we wstrząsie [7, 11, 13, 15, 16]. Przyczyny skazy krwotocznej u pacjentów z marskością wątroby związane z fibrynoлизą są także złożone. Należą do nich: zmniejszona produkcja plazminogenu, aktywowanego trombiną inhibitora fibrynoлизy (TAFI) oraz $\alpha 2$ inhibitora plazminy; wzrost tkankowego inhibitora plazminogenu (tPA) uwalnianego z endotelium naczyniowego przy obniżonym klirensie wątrobowym. Przyczyną jest także rzadko obserwowana poza procesem nowotworowym czy w ciężkich zakażeniach wnikających marskość wątroby koagulopatia ze zużycia w przebiegu infekcji, co wymaga różnicowania między hiperfibrynoлизą [rzadko obserwowanym w marskości wątroby zespołem rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (*disseminated intravascular coagulation* – DIC)] a zespołem AICF (*accelerated intravascular coagulation and fibrynolysis*) występującym u 30% pacjentów z marskością wątroby [2, 7].

Ryzyko związane z większością procedur endoskopowych wzrasta wraz z nasileniem nadciśnienia wrotnego i zaburzeń hemostazy. Jest ono istotnie statystycznie większe u pacjentów ze stopniem zaawansowania marskości Child C czy MELD powyżej 11,5 pkt. Jeżeli konieczne jest wykonanie zabiegu endoskopowego, zwłaszcza z grupy zabiegów wysokiego ryzyka wystąpienia krwawienia, takich jak polipektomia, endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna, mukozektomia lub dysekcja podśluzówkowa, standardem przed zabiegiem u pacjentów z liczbą płytek mniejszą niż 50 tys./mm³ powinno być przetoczenie masy płytkowej lub podanie niebiałkowych agonistów receptora trombopoetyny (np. eltrombopagu), zwłaszcza u chorych z marskością związaną z zakażeniem HCV. Gdy czas protrombinowy przekracza 20 s, należy podać świeżo

TABELA 5. Przyczyny krwawień u pacjentów z marskością wątroby – niedobory czynników krzepnięcia i fibrynoлизy [2, 3, 7]

niedostateczna produkcja czynników krzepnięcia:
współistniejący niedobór witaminy K (zaburzona podaż, wchłanianie)
bardzo krótki półokres życia czynnika VII (ok. 4–6 godzin jako pierwszy zanika), później czynnika V
zużycie czynników krzepnięcia
zaburzenia fibrynoлизy:
obniżona produkcja: plazminogenu, TAFI (aktywowany trombiną inhibitor fibrynoлизy), $\alpha 2$ inhibitora plazminy
wzrost tPA (tkankowego inhibitora plazminogenu) – uwalniany z endotelium naczyniowego przy obniżonym klirensie wątrobowym
koagulopatia ze zużycia – rzadko obserwowany zespół AICF

mrożone osocze. Alternatywnym postępowaniem jest odstępnie od niektórych zabiegów, np. polipektomii, jeżeli pacjent nie jest przygotowywany do zabiegu przeszczepienia wątroby. Progresja gruczolaka do gruczolaka w obrębie przewodu pokarmowego jest zasadniczo wolna i wydaje się często dłuższa niż czas przeżycia pacjenta z marskością wątroby, szczególnie czynną i zaawansowaną (Child C) [4, 7, 9, 11, 12, 17, 18].

Perforacja

Większe ryzyko perforacji przewodu pokarmowego niosą ze sobą badania endoskopowe u pacjentów z marskością, u których postępowanie ma nie tylko charakter diagnostyczny, lecz także terapeutyczny, np. wszelkie zabiegi terapeutyczne związane z hamowaniem i profilaktyką krwawień z żyłaków przełyku czy żołądka, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami lub innymi schorzeniami przewodu pokarmowego (np. uchyłki). Szczególnie trudne do zahamowania są krwawienia ze śluzówki żołądka, angiodyspazji czy ekstazji naczyniowych żołądka typu GAVE przy częstych zaburzeniach krzepnięcia. Zgodnie z zaleceniami konsensusu Baveno VI odstępnie w wielu ośrodkach od zabiegu skleroterapii (EVS) na rzecz zakładania o-ringów czy endopętli (EVL) (tę technikę preferujemy w naszej Klinice) na żyłaki przełyku zmniejsza ryzyko perforacji lub krwotoku *de novo*. Jednak w sytuacjach nagłych (np. krwotok) często konieczna jest w praktyce wstępna skleroterapia (wstrzykiwanie w okolicę żyłaka lub do jego światła środka obliterującego). Umożliwia to doraźnie lepszą wizualizację śluzówki przełyku lub żołądka i kontynuowanie procedury podwiązania żyłaków. W przypadku żyłaków żołądka nadal preferuje się podawanie cyjanoakrylanu *N*-butylu do światła żyłaka, ewentualnie metody kombinowane EVS/EVL. Nakłucie i podanie środka obliterującego w ścianę narządu rurowego przewodu pokarmowego, zwłaszcza wykonane przez niedo-

świadczono endoskopistę przy często niespokojnym pacjencie, grozi podaniem środka obliterującego poza światło przewodu pokarmowego [4, 8, 10, 18].

ZAKAŻENIA

Problem uogólnionych zakażeń będących skutkiem procedur endoskopowych jest często bagatelizowany. Udowodniono jednak, że wystąpienie marskości wątroby wiąże się z zaburzeniami wielu mechanizmów immunologicznych zarówno humoralnych, jak i komórkowych. Ponadto u wielu osób marskość wątroby współistnieje z innymi chorobami związanymi z upośledzeniem odporności, np. u pacjentów z AIDS, chorych onkologicznie, po przeszczepach narządowych, będących w trakcie leczenia immunosupresyjnego lub onkologicznego oraz po radioterapii. Postępowanie zabiegowe, endoskopowe w obrębie przewodu pokarmowego powoduje translokację bakterii z przewodu pokarmowego do naczyń lub płynu puchlinowego, co wiąże się z większym ryzykiem rozwoju sepsy czy samoistnego zapalenia otrzewnej w tej grupie pacjentów [3–5, 15, 16].

ENDOSKOPIA DOLNEGO ODCINKA PRZEWODU POKARMOWEGO

Badanie jest bezpieczne po uwzględnieniu przeciwwskazań, do których zalicza się: brak współpracy z pacjentem, ostre stany zapalne w jamie otrzewnej, *megacolon toxicum*, niestabilną chorobę wieńcową, ostrą niewydolność oddechową, ciążę. Istnieją też przeciwwskazania względne, kiedy badanie jest możliwe po uważnej ocenie lekarskiej ewentualnych zysków i zagrożeń wynikających z jego przeprowadzenia. Należą do nich: zaburzenia krzepnięcia krwi, przepukliny dużych rozmiarów, ostre stany zapalne jelita grubego, przewlekła niewydolność krążeniowo-oddechowa, złe przygotowanie pacjenta do badania, zapalenie uchyłka, przebyte liczne zabiegi w obrębie jamy brzusznej. Przyczyny powikłań i ich charakter u tych pacjentów są podobne do obserwowanych w trakcie zabiegów endoskopowych w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego [1–3, 8, 10, 13].

KONFLIKT INTERESÓW

K. Simon jest doradcą i wykładowcą dla Roche-Polska, Gilead, BMS, AbbVie, MSD, Janssen, Alfa-Wassermann, Baxter i prowadzi granty badawcze sponsorowane przez: Bayer, Gilead, AbbVie, Eisai, Tobira, BMS, Intercept, MSD, Janssen, Takeda, Actelion, The Ravance, Allergan. M. Pazgan-Simon jest wykładowcą dla AbbVie, Janssen, Baxter, Gilead i prowadzi granty badawcze sponsorowane przez: Gilead, Eisai, Tobira, Allergan. I. Orłowska – brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. D'Amico G. Natural history of cirrhosis and portal hypertension. EASL Postgraduate course-Complication of portal hypertension, Milan, Italy, 2008; 10-5.
2. Macik G. The bleeding risk in cirrhosis. What to know, what to do? Postgraduate Course. AASLD, Boston 2007; 158-64.
3. Thalheimer U, Thriantos CH, Samonakis DN, et al. Infection, coagulation and variceal bleeding in cirrhosis. Gut 2005; 54: 556-63.
4. De Franchis R, Baveno VI faculty. Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol 2015; 63: 743-52.
5. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. The natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis and mild portal hypertension. Am J Gastroenterology 2004; 99: 1959-65.
6. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. Semin Liver Dis 2010; 30: 3-16.
7. Simon K, Serafińska S. Ryzyko krwotoku u pacjentów z pozapalną marskością wątroby. Hepatologia Med Sci Rev 2010; 10: 40-5.
8. Kurek K, Baniukiewicz A, Białek A i wsp. Wskaźniki jakości w endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego – wytyczne grupy roboczej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Gastroenterol Prakt 2014; 3: 30-48.
9. Zhang J, Ye L, Lin M, et al. MELD scores and Child-Pugh classifications predict the outcome of ERCP in cirrhotic patients with choledocholithiasis: a retrospective cohort study. Medicine (Baltimore) 2015; 94: e433.
10. Wosiewicz P, Hartleb M. Rola endoskopii w diagnostyce i leczeniu chorych z marskością wątroby. Gastroenterol Prakt 2016; 2: 43-57.
11. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulase. British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy 2016; 48: 385-402.
12. Simon K, Serafińska S, Rotter K. The therapeutic usefulness of ligating esophageal varices with endoloops in the primary and secondary prophylaxis of bleeding from esophageal varices in patients with hepatic cirrhosis – three year observation. Adv Clin Exp Med 2008; 17: 61-7.
13. Lee S, Park SJ, Cheon JH, et al. Child-Pough score is an independent risk factor for immediate bleeding after colonoscopic polypectomy in liver cirrhosis. Yonsei Med J 2014; 55: 1281-8.
14. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. N Engl J Med 2007; 357: 2227-36.
15. Kucharska M, Simon K. Postępy w diagnostyce i terapii samoistnego zapalenia otrzewnej u pacjentów z marskością wątroby. Forum Zakażeń 2013; 4: 251-6.
16. Jurczyk K, Karpińska E, Laurans Ł, Wawrzynowicz-Syczewska M. Zakażenia bakteryjne u chorego z marskością wątroby. Hepatologia 2014; 14: 94-101.
17. Walia SS, Sachdeva A, Kim JJ, et al. Cyanoacrylate spray for treatment of difficult-to control GI bleeding. Gastrointest Endosc 2013; 78: 536-9.
18. Lam MC, Tha S, Owen D, et al. Gastric polyps in patients with portal hypertension. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011; 23: 1245-9.

PRACA POGLĄDOWA

Strategia szczepień w przewlekłych chorobach wątroby

Immunisation strategy in chronic liver diseases

Sylwia Serafińska^{1,2}, Anna Szymanek-Pasternak^{1,2}¹Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu²I Oddział Chorób Zakaźnych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr n. med. Sylwia Serafińska, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław, e-mail: sylwia.serafinska@gmail.com

STRESZCZENIE

Chorzy na przewlekłe choroby wątroby (PChW), zwłaszcza z marskością, często ulegają zakażeniom. U pacjentów z zaawansowanym schorzeniem tego narządu zakażenia bakteryjne znacznie zwiększają ryzyko zgonu. Wraz z progresją choroby wątroby zmniejsza się rzeczywista skuteczność większości szczepień. W PChW istotne znaczenie ma wczesna realizacja odpowiednich szczepień, kiedy są one najbardziej skuteczne. W przypadku marskości wątroby preferuje się szczepionki inaktywowane, a nie atenuowane. U chorych na marskość wątroby oraz u pacjentów niedługo po przeszczepieniu wątroby szczepionki są mniej skuteczne niż w zdrowej populacji. Pacjentów z PChW należy co roku szczepić przeciwko grypie szczepionkami inaktywowanymi. Standardowe zalecenia dotyczące szczepień przeciwko pneumokokom u osób z niedoborami odporności dotyczą także osób z PChW. Chorzy z tej grupy rzadziej także odpowiadają na szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B oraz typu A. We wczesnym stadium PChW należy stosować standardowe schematy szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, natomiast u pacjentów z marskością wątroby korzystne jest zastosowanie podwójnych dawek szczepionki z zachowaniem typowych odstępów pomiędzy nimi. Konieczne jest przeprowadzenie badań oceniających rutynowe szczepienie osób z PChW przeciwko półpaścowi i ludzkiemu wirusowi brodawczaka.

SŁOWA KLUCZOWE: przewlekłe choroby wątroby, zakażenia, szczepienia, profilaktyka.

ABSTRACT

Infections are common in patients with chronic liver disease, especially those with cirrhosis. Patients with advanced liver disease, who develop bacterial infections, are at a substantially higher risk of death. As liver disease progresses, most immunizations lose their effectiveness. Overall, it is important to address immunization needs in patients with chronic liver disease early on, when immunizations are most effective. Inactivated or killed-type vaccinations rather than live, attenuated vaccinations are always preferable in patients with cirrhosis. Vaccinations are less effective in patients with cirrhosis and in the early post-liver transplant setting as compared to healthy individuals. Yearly inactivated influenza vaccinations should be provided to those with chronic liver disease. Standard guidelines for the administration of Pneumovax23 for immunocompromised hosts apply to patients with chronic liver disease. Early-stage chronic liver disease patients should receive conventional hepatitis B and A series. Patients with cirrhosis benefit from a double-dose hepatitis B vaccination at standard intervals. More data are needed for routine use of herpes zoster and human papillomavirus in chronic liver disease.

KEY WORDS: chronic liver diseases, infections, vaccinations, prophylaxis.

WSTĘP

Zakażenia u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby (PChW), różnorodne co do etiologii i stopnia zaawansowania, stanowią istotny problem zdrowotny. Zakażenia bakteryjne lub grzybicze u chorych z marskością wątroby przyczyniają się w 30% przypadków

do zgonu w ciągu 30 dni, a kolejne 30% chorych umiera w ciągu 12 miesięcy [1]. Nakładające się zakażenia wirusowe, takie jak grypa, ostre wirusowe zapalenie wątroby (WZW) związane z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu A (*hepatitis A virus* – HAV), typu B (*hepatitis B virus* – HBV), typu C (*hepatitis C virus* – HCV) czy typu E (*hepatitis E virus* – HEV), rzadziej in-

nymi wirusami, również zwiększają wskaźniki chorobowości oraz umieralności w tej grupie pacjentów [2].

Zapobieganie infekcjom poprzez immunizację jest niezwykle ważną częścią postępowania u pacjentów z PChW. Odsetek szczepień przeciwko HAV i HBV wykonanych u tych chorych stanowi w wielu krajach wskaźnik jakości opieki zdrowotnej. Wciąż jednak częstość wykonywania tych szczepień, mimo powszechnej wiedzy na temat korzyści z nich płynących, jest poniżej oczekiwanych standardów.

Wraz z zaawansowaniem choroby wątroby zmniejsza się rzeczywista skuteczność szczepień, co wskazuje na konieczność realizacji odpowiednich szczepień jak najwcześniej, kiedy są one najbardziej efektywne. U chorych z marskością wątroby należy stosować szczepionki inaktywowane, a nie żywe atenuowane.

PATOMECHANIZM ZAKAŻEŃ W PRZEWLEKŁYCH CHOROBYCH WĄTROBY

Zaburzenia czynności immunologicznej związane z marskością wątroby mają charakter czynnościowy oraz ilościowy i wiążą się ze zmniejszeniem liczby komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego (fagocytyarnego), zmniejszeniem odpowiedzi immunologicznej i aktywności fagocytarnej oraz powstawaniem połączeń wrotno-układowych ułatwiających translokację bakterii, zmniejszeniem stężenia albumin, dopełniacza i białka C w surowicy, zaburzeniem czynności opsonizacyjnej białek zarówno w surowicy, jak i w płynie puchlinowym [3–6]. Polimorfizm genetyczny genów receptorów Toll-podobnych (*Toll-like receptor* – TLR) i wewnątrzkomórkowego receptora rozpoznającego wzorce (NOD2) może być odpowiedzialny za translokację bakterii i zwiększenie ryzyka wystąpienia zakażeń poprzez zmianę zdolności TLR do wiązania lipopolisacharydów lub endotoksyn bakteryjnych [7]. Powyższe czynniki ograniczają usuwanie bakterii, endotoksyn i cytokin, przez co pacjenci z marskością wątroby są szczególnie podatni na zakażenia prowadzące do wzrostu zachorowalności i śmiertelności. Stwierdzono, że nadkażenie HAV i HBV u pacjentów z PChW lub marskością wątroby o dowolnej etiologii powoduje wzrost chorobowości i śmiertelności. Podczas epidemii w Szanghaju, w której u ponad 300 tysięcy osób wystąpiło ostre WZW typu A, wskaźnik śmiertelności był 5,6 razy wyższy u osób z PChW nadkażonych HAV w stosunku do osób zakażonych wyłącznie HAV (0,05% w porównaniu z 0,009%). Nadkażenie HAV lub HEV wiąże się w niewielkim stopniu z ryzykiem rozwoju niewydolności wątroby i zwiększoną śmiertelnością, natomiast nadkażenie HBV lub HCV, niezależnie od ryzyka rozwoju niewydolności wątroby, może przyspieszyć postęp do niewyrównanej marskości

wątroby i pierwotnego raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) [8–11]. Badania te pokazują, jak ważne są strategie szczepień przeciwko HAV i HBV u osób z PChW. Jednocześnie pacjenci hospitalizowani z powodu PChW częściej są podatni na zakażenia wewnątrzszpitalne. Częstość zakażeń zakładowych (dawniej wewnątrzszpitalnych) obserwowanych w krajach wysoko rozwiniętych wynosi ok. 5–7%. U pacjentów z marskością wątroby infekcje bakteryjne aż w 30% wiążą się z pobytem w jednostkach służby zdrowia, natomiast u osób hospitalizowanych z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego, niezależnie od wyjściowej przyczyny krwawienia, aż w 45%. Do najczęstszych infekcji bakteryjnych u pacjentów z marskością wątroby należą samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej (*spontaneous bacterial peritonitis* – SBP), zakażenia dróg moczowych (zakażenia układu moczowego – ZUM), zapalenie płuc, sepsa oraz inne, o nieokreślonym źródle pochodzenia [11, 12]. Stwierdzono, że zapalenie płuc stanowi 15–20% zakażeń u pacjentów z marskością wątroby i jest najczęściej związane z inwazyjną pneumokokową chorobą płuc oraz zaburzeniami układowymi. Zapalenie płuc przyczynia się do najwyższej śmiertelności w 30. i 90. dniu obserwacji u pacjentów z marskością (skorygowany współczynnik ryzyka wynosi odpowiednio 2,95 i 2,57) [13, 14]. W związku z tym wytyczne dotyczące realizacji szczepień przeciwko zapaleniu płuc mają podstawowe znaczenie dla zapobiegania tej chorobie.

Podsumowując – marskość wątroby jest złożonym stanem obniżonej odporności, w którym strategie szczepień są niezbędne dla profilaktyki zakażeń, zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności.

SZCZEPIENIE PRZECIWKO GRYPIE

Grypa jest powszechnie znanym czynnikiem zwiększającym ryzyko chorobowości i śmiertelności u chorych obciążonych przewleklą chorobą nerek, cukrzycą, zespołami niedoboru odporności i chorobami serca. W przypadku PChW stosunkowo mało pozycji piśmiennictwa dotyczy tego problemu.

Grypa nie występuje częściej wśród chorych z PChW w porównaniu z resztą populacji. Wiadomo jednak, że wielu pacjentów z zaawansowanymi chorobami wątroby ma skąpe objawy zakażenia grypą lub nawet nie ma ich wcale, co nie wyklucza zwiększonego ryzyka wystąpienia zagrażających życiu powikłań, szczególnie zapalenia płuc, nawet w tzw. subklinicznym przebiegu grypy. Często prowadzi to do opóźnienia włączenia leczenia przyczynowego. Szczepienia przeciwko grypie są w tej sytuacji najlepszym narzędziem profilaktyki pierwotnej. Są one nie tylko skuteczne, lecz także bez-

pieczne zarówno u wszystkich pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby, w tym zdekompensowaną marskością wątroby, oraz po przeszczepie wątroby. W tej grupie chorych można stosować jedynie szczepionki inaktywowane – podawane co roku. Preparaty oparte na żywych kulturach nie są dopuszczone do użycia. Odsetek chorych z dokonaną serokonwersją poszczepienną jest mniejszy w porównaniu ze zdrową populacją kontrolną, co nie stanowi w żadnym wypadku uzasadnienia dla odstąpienia od szczepienia przeciwko grypie. W wielu publikacjach wykazano, że szczepienia przeciwko grypie mogą zapobiegać dekompensacji funkcji wątroby związanej z nadkażeniem wirusem grypy. Prowadzone są badania na temat możliwości podawania szczepionki bustowanej (wzmocnionej dodatkową dawką) w celu uzyskania lepszej odpowiedzi immunologicznej u pacjentów z przewlekłymi chorobami ogólnoustrojowymi [15, 16].

Odrębną grupę stanowią chorzy po przeszczepie wątroby (LTx), u których szczepienie przeciwko grypie okazało się również nie tylko skuteczne, lecz także bezpieczne. Lawal i wsp. stwierdzili brak zwiększenia częstości ostrego odrzucania komórkowego lub wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) w surowicy po immunizacji. Jeśli szczepienie było wykonane po upływie 4 miesięcy od zabiegu LTx, wówczas u 56–89% chorych uzyskano zabezpieczające stężenie przeciwciał poszczepiennych. Szczepienie do 4. miesiąca od zabiegu miało mniejszą skuteczność – 14–43% pacjentów wytworzyło odpowiednią ilość przeciwciał [17].

SZCZEPIENIA PRZECIWKO PNEUMOKOKOM

Pneumokokowa szczepionka polisacharydowa zawiera 23 antygeny szczepów odpowiadających za 85–90% przypadków pneumokokowej choroby inwazyjnej. Standardowe zalecenia dotyczące szczepienia preparatem Pneumovax 23 (a także innych preparatów pozostałych producentów) osób z niedoborami odporności dotyczą również osób z PChW. W Polsce szczepienie to jest zalecane wszystkim powyżej 65. roku życia oraz dzieciom obciążonym chorobami przewlekłymi. Dodatkowa dawka przypominająca szczepionki wskazana jest również u osób po 65. roku życia, którzy pierwszą dawkę przyjęli przed 65. rokiem życia, ponad 5 lat wcześniej, oraz u osób z niedoborami odporności, którzy poprzednią dawkę przyjęli ponad 5 lat wcześniej [18].

Chorzy po przeszczepieniu wątroby, którzy przed zabiegiem zostali poddani szczepieniu przeciwko pneumokokom, powinni otrzymać dodatkową dawkę szczepionki ok. 3 miesięcy po zabiegu ze względu na postępujące obniżenie poziomu przeciwciał poszczepiennych. Badania w tym kierunku trwają.

Od 2012 r. amerykańskie towarzystwo ds. szczepień (*United States Advisory Committee on Immunization Practices* – ACIP) rekomenduje skoniugowaną szczepionkę przeciwko pneumokokom dla dorosłych z niedoborami odporności (jednak nie zalicza tu pacjentów z PChW, w tym z wyrównaną marskością wątroby). Zalecenie to dotyczy wyłącznie biorców przeszczepów wątroby. W tej grupie chorych podanie 1 dawki szczepionki skoniugowanej jest możliwe przynajmniej rok po podaniu szczepionki polisacharydowej lub gdy szczepionka polisacharydowa nie była podawana. Odwrotnie po podaniu 1 dawki szczepionki skoniugowanej, jeśli konieczne jest podanie szczepionki polisacharydowej – jest to możliwe co najmniej 8 miesięcy później i nie wcześniej niż 5 lat po wcześniejszej dawce szczepionki polisacharydowej [19].

SZCZEPIENIE PRZECIWKO WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B

Nie ma jednoznacznych dowodów wskazujących, że ostre zapalenie wątroby związane z HBV u pacjentów z PChW na tle zakażenia HCV, jak również odwrotnie – ostre zapalenie wątroby związane z HCV nałożone na PChW z infekcją HBV, prowadzą do piorunującego zapalenia wątroby u tych pacjentów. Osoby z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby (PZW) na tle współwystępowania (koinfekcji) HBV i HCV mają zwykle cięższy i bardziej agresywny przebieg choroby niż osoby z monoinfekcją. W USA dane z baz *The National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) i *Veterans Health Administration* (VA) pokazują, że tylko 32–42% pacjentów z PChW jest szczepionych przeciwko HBV [20]. U zdrowych osób podanie dawki standardowej szczepionki w standardowym schemacie 0, 1. i 6. miesiąc zapewnia ochronne miano przeciwciał (anty-HBs > 10 mIU/ml) u ponad 90% dorosłych i 95% niemowląt, dzieci i młodzieży. Wskaźniki odpowiedzi są odwrotnie proporcjonalne do masy ciała i wieku pacjenta. W przypadku współistnienia PChW obserwuje się znacznie gorszy współczynnik odpowiedzi poszczepiennej wynoszący 16–20%. Immunogenność szczepionki przeciwko HBV u pacjentów z marskością wątroby poprawia podawanie jej w dawce podwójnej. W reprezentatywnym badaniu z Brazylii, po podaniu podwójnej dawki szczepionki przeciwko HBV (40 µg) pacjentom z listy oczekujących na przeszczep wątroby uzyskano wskaźnik odpowiedzi na poziomie 68%. Wnioski z przeglądu różnych badań dotyczących strategii podwójnej dawki wydają się spójne i pokrywają się z wynikami podobnych badań w innych stanach niedoboru odporności, takich jak zakażenie HIV, przewlekła choroba nerek w stadium hemodializy. W wielu opracowaniach po-

ruszany jest również temat przyspieszonego schematu dawkowania. Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby oczekujący na LTx powinni być szczepieni przeciwko HBV przed zabiegiem transplantacji jak najwcześniej, jednak przyspieszone schematy nawet z podwójną dawką szczepionki są w tych sytuacjach w dużej mierze nieskuteczne, a ich efektywność nie przekracza 60% [21–24].

Wykazano jednoznacznie, że u pacjentów z PChW największą skuteczność szczepienia przeciwko HBV osiągnano, jeśli wprowadzono je przed wystąpieniem zaawansowanego włóknienia lub marskości wątroby. Osoby z wczesnym stadium PChW mogą otrzymywać konwencjonalne szczepienia standardową dawką. Pacjenci z marskością wątroby oraz ci z bardziej zaawansowaną postacią PChW na ogół powinni otrzymać podwójną dawkę (40 µg). Mniej efektywne są przyspieszone schematy dawkowania, dające w rezultacie niskie, suboptymalne, nieprzekraczające 50% wskaźniki odpowiedzi. Chorzy, którzy nie otrzymali szczepienia przeciwko HBV przed przeszczepem, powinni być zaszczepieni podwójną dawką po zabiegu LTx, w stabilnym stanie immunosupresji, zwykle co najmniej 4–6 miesięcy po LTX. Pacjentom z wykrywalnymi przeciwciałami anti-HBc i wykluczonym ostrym WZW typu B należy podać jedną dawkę testową szczepionki przeciwko HBV, z następczym pomiarem ilościowym przeciwciał anti-HBs. Jeśli miano anti-HBs wynosi powyżej 10 mIU/ml, oznacza to, że pamięć komórkowa jest wystarczająca i niepotrzebne jest dodatkowe szczepienie. Jeżeli natomiast miano anti-HBs jest niskie, poniżej 10 mIU/ml, pacjent powinien przebyć pełne szczepienie przeciwko HBV.

SZCZEPIENIE PRZECIWKO WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU A

Aktualne wytyczne *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), *European Association for the Study of the Liver* (EASL) oraz *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) zalecają szczepienia przeciwko HAV jako standard postępowania u wszystkich pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby, niezależnie od etiologii. Skuteczność szczepienia przeciwko HAV oceniano u pacjentów zarówno z wyrównaną, jak i niewyrównaną chorobą wątroby. Chorzy z przewlekłym zapaleniem wątroby lub marskością wątroby w stadium A w skali Childa-Turcotte'a-Pugha (CTP) uzyskują wskaźnik serokonwersji 71% po dawce podstawowej oraz 98% po podaniu dawki przypominającej szczepionki przeciw HAV, a w marskości wątroby w stadium B i C w skali CTP – odpowiednio 37% i 66%. Mediana stężenia przeciwciał w surowicy była znacząco niższa u pacjentów z marskością niewyrów-

naną. W innej pracy wykazano serokonwersję do anti-HAV tylko u 50% szczepionych po dwóch dawkach szczepionki. Szczepienie przeciwko HAV u pacjentów z PChW najlepiej przeprowadzać przed wystąpieniem marskości wątroby, zwłaszcza przed fazą jej dekomensacji, aby zapewnić chorym optymalne wskaźniki odpowiedzi poszczepiennej [25].

Ze względu na to, że w wielu krajach, w tym również krajach rozwiniętych, odsetek pacjentów z PChW zaszczepionych przeciwko HAV jest niezadowalający (w USA 20–38% chorych z PZW typu C) rekomendacje zalecają badanie każdego pacjenta z PChW w kierunku zakażenia HAV i szczepienie osób z ujemnym wynikiem anti-HAV, świadczącym o braku odporności czynnej, w schemacie 0, 6–12 miesięcy [20]. Ze względu na niskie wskaźniki immunizacji HAV chorzy z niewyrównaną marskością wątroby powinni mieć badaną odpowiedź poszczepienną testami serologicznymi anti-HAV w celu wyłonienia grupy *non-responders*. Nie jest to zalecane w pozostałych grupach chorych.

SKOJARZONE SZCZEPIENIE PRZECIWKO WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU A I TYPU B

W badaniu z udziałem zdrowych młodych dorosłych nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w stopniu uodpornienia między szczepieniami pojedynczymi (przeciwko HAV lub HBV) a szczepieniem skojarzonym przeciwko HAV/HBV. U pacjentów z PChW jedynie cukrzyca i podwyższony wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) były związane ze zmniejszonym wskaźnikiem odpowiedzi poszczepiennej. Korzystanie ze szczepienia skojarzonego nie pozwala na zastosowanie podwójnej dawki szczepionki przeciwko HBV, która jest bardziej skuteczna w zaawansowanej marskości wątroby. Nie ma żadnych istotnych danych wskazujących na wyższość szczepienia skojarzonego w porównaniu ze szczepionkami pojedynczymi. Jediną przewagą szczepionki skojarzonej jest wygoda, niższy koszt oraz to, że cztery dawki szczepionki podawane w tzw. przyspieszonym schemacie 0, 7 i 21–30 dni oraz 12 miesięcy (dawka przypominająca) może pozwolić na wcześniejsze uzyskanie seroprotekcji przeciwko HBV wśród pacjentów oczekujących na transplantację wątroby. Badania w tym kierunku trwają [26].

POZOSTAŁE SZCZEPIENIA

Istnieje niewiele lub brakuje danych na temat stosowania innych szczepień: przeciwko tężcowi i błonicy, *Haemophilus influenzae*, odrze, śwince i różyczce (*measles-mumps-rubella* – MMR) u pacjentów z PChW.

Ze względu na nieodłączne cechy obniżonej odporności u osób z marskością wątroby inaktywowane szczepionki są istotnie lepsze i bezpieczniejsze w porównaniu ze szczepionkami żywymi, atenuowanymi. Dlatego szczepionki MMR, przeciwko polio, ospie wietrznej i grypie (preparaty żywe, atenuowane) nie powinny być podawane pacjentom z zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby. Nie ma przekonujących danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności szczepionek żywych atenuowanych przeciwko półpaścowi (VZV) oraz wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV).

U pacjentów z PChW po splenektomii lub przygotowywanych do tego zabiegu dodatkowo rekomendowane są szczepienia przeciwko meningokokom oraz *Haemophilus influenzae* [2].

PODSUMOWANIE

Skuteczne programy zdrowia publicznego, zwłaszcza dotyczące realizowania szczepień profilaktycznych, a także wdrożenie najlepszych praktyk komunikacji między specjalistami i lekarzami podstawowej opieki zdrowotnej mają najważniejsze znaczenie dla rozwiązywania problemów epidemiologicznych, w tym wypadku dotyczących osób z PChW. Wciąż jest wiele do zrobienia, aby zmniejszyć zachorowalność, śmiertelność, a także koszty opieki zdrowotnej poprzez szczepienia u pacjentów z PChW, w tym z marskością wątroby.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1246-56.
- Leise MD, Talwalkar JA. Immunizations in chronic liver disease: what should be done and what is the evidence. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 300.
- Waghay A, Waghay N, Khallafi H, et al. Vaccinating adult patients with cirrhosis: trends over a decade in the United States. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 5795712.
- Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1246-56.
- Bonnell AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 727-38.
- Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 60: 197-209.
- Guarner-Argente C, Sánchez E, Vidal S, et al. Toll-like receptor 4 D299G polymorphism and the incidence of infections in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1192-9.
- Reiss G, Keeffe EB. Review article: hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Therap* 2004; 19: 715-27.
- Cooksley WG. What did we learn from the Shanghai hepatitis A epidemic? *J Viral Hepatitis* 2000; 7 (Suppl. 1): 1-3.
- Keeffe EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 201-5.
- Vento S, Garofano T, Renzini C, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 338: 286-90.
- Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 18: 353-8.
- Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 2000; 90: 223-9.
- Viasus D, Garcia-Vidal C, Castellote J, et al. Community acquired pneumonia in patients with liver cirrhosis: clinical features, outcomes, and usefulness of severity scores. *Medicine* 2011; 90: 110-8.
- Gurfinkel EP, Leon dela Fuente R, Mendiz O, et al. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Hear J* 2004; 25: 25-31.
- Gaeta GB, Pariani E, Amendola A, et al. Influenza vaccination in patients with cirrhosis and in liver transplant recipients. *Vaccine* 2009; 27: 3373-5.
- Lawal A, Basler C, Branch A, et al. Influenza vaccination in orthotopic liver transplant recipients: absence of post administration ALT elevation. *Am J Transplant* 2004; 4: 1805-9.
- http://gis.gov.pl/images/ep/so/pso_2017_-_nowelizacja.pdf
- Recommended adult immunization schedule: United States, Current U.S. Guidelines on Immunizations. 2012. *Ann Intern Med* 2012; 156: 211-7.
- Kramer JR, Hachem CY, Kanwal F, et al. Meeting vaccination quality measures for hepatitis A and B virus in patients with chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 2011; 53: 42-52.
- Van Thiel DH, El-Ashmawy L, Love K, et al. Response to hepatitis B vaccination by liver transplant candidates. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1245-9.
- Bonazzi PR, Bacchella T, Freitas AC, et al. Double-dose hepatitis B vaccination in cirrhotic patients on a liver transplant waiting list. *Brazil J Infect* 2008; 12: 306-9.
- Idilman R, Colantoni A, DeMaria N, et al. Impaired antibody response rates after high dose short interval hepatitis B virus vaccination of immunosuppressed individuals. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 217-21.
- Idilman R, De MN, Colantoni A, et al. The effect of high dose and short interval HBV vaccination in individuals with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 435-9.
- Arguedas MR, Johnson A, Eloubeidi MA, et al. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients. *Hepatology* 2001; 34: 28-31.
- Kramer ES, Hofmann C, Smith PG, et al. Response to hepatitis A and B vaccine alone or in combination in patients with chronic hepatitis C virus and advanced fibrosis. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2016-25.

PRACA POGLĄDOWA

Ryzyko rozwoju pierwotnego raka wątroby u pacjentów niezakażonych wirusami hepatotropowymi

Hepatocellular risk of development among patients noninfected by hepatitis viruses

Monika Pazgan-Simon^{1,2},
Jolanta Zuwała-Jagiełło³, Krzysztof Simon^{1,2}

¹Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarsko-
-Stomatologiczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

²I Oddział Zakaźny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu

³Katedra Biochemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu

ADRES DO KORESPONDENCJI: Monika Pazgan-Simon, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarsko-
-Stomatologiczny, Uniwersytet Medyczny, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław, e-mail: monikapazgansimon@gmail.com

STRESZCZENIE

Zapadalność na raka wątrobowokomórkowego (HCC) stale wzrasta. Stanowi on u człowieka piątą pod względem częstości występowania nowotwór złośliwy i trzecią przyczynę zgonów z powodu chorób nowotworowych. Coraz częściej zwraca się uwagę na wieloczynnikową przyczynę rozwoju tego nowotworu przy starzejącym się społeczeństwie. Oprócz czynników infekcyjnych (szczególnie wirus zapalenia wątroby typu B i C), istotną rolę w rozwoju HCC odgrywają nadużywanie alkoholu etylowego, aflatoksyny, liczne toksyny przemysłowe, zaburzenia metaboliczne, w tym niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby i cukrzyca. W pracy omówiono znaczenie innych czynników niż przewlekłe zakażenia wirusami hepatotropowymi związanymi z rozwojem HCC.

SŁOWA KLUCZOWE: rak wątrobowokomórkowy, cukrzyca, aflatoksyny.

ABSTRACT

The incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) is still growing. Hepatocellular carcinoma has become 5th most frequent cancer in the world, and 3rd cause of death due to neoplastic disease. Multifactorial pathogenesis has been emphasized in HCC development in aging society. Beside infectious agents including hepatitis B and C viruses, non-viral factors such as alcohol abuse, aflatoxins, industrial toxins, metabolic abnormalities encompassing nonalcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus play a pivotal role in hepatic carcinogenesis. This article briefly highlights non-infectious conditions which dispose hepatic carcinogenesis.

KEY WORDS: liver cancer, diabetes, aflatoxins.

WSTĘP

Rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) jest nowotworem, którego częstość występowania stale wzrasta. Odpowiada aż za 85–90% wszystkich pierwotnych nowotworów wątroby. Stanowi piątą pod względem częstości występowania nowotwór złośliwy i trzecią przyczynę zgonów z powodu chorób nowotworowych. U pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia wątroby 5-letnie przeżycie jest niższe niż 5%.

W ciągu ostatnich lat zapadalność na HCC wzrasta na świecie ze względu na wydłużenie średniej długości

życia populacji oraz narażenie na czynniki kancerogenne. Jednocześnie zwiększa się liczba rozpoznań w stadium wczesnym choroby wg klasyfikacji *Barcelona Clinic Liver Cancer staging system* (BCLC) A z powodu szeroko stosowanych obrazujących badań przesiewowych w grupach ryzyka.

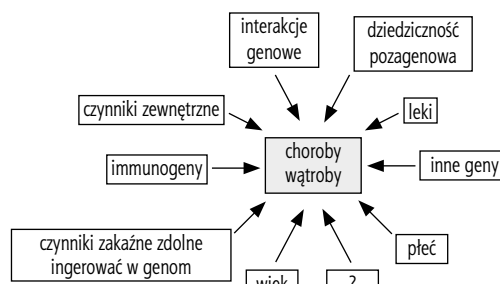
W Polsce HCC rozpoznaje się u 2–3 tysięcy osób rocznie. Zgłaszalność jest jednak niska, a liczba zgonów z powodu HCC przewyższa liczbę zgłoszeń. Najczęściej na HCC zapadają osoby między 65. a 69. rokiem życia, głównie mężczyźni, niezależnie od rasy. Szczyt umieralności przypada na wiek 70–74 lat.

Jak wskazują ostatnie badania, HCC ma etiologię wieloczynnikową i raczej rzadko jest skutkiem działania jednego czynnika (ryc. 1). Aż u 75% pacjentów u podstaw rozwoju nowotworu leży przewlekłe zakażenie wirusami hepatotropowymi [wirus zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) i typu C (*hepatitis C virus* – HCV)] [1, 2].

Proces rozwoju HCC jest bardzo złożony. Na predyspozycje genetyczne nakładają się różne czynniki środowiskowe, w tym starszy wiek, płeć męska, przyzwyczajenia wyniesione z dzieciństwa, np. żywieniowe, stosowanie różnych terapii. Te wszystkie czynniki oddziałują wzajemnie, indukując przewlekły proces zapalno-martwiczy w wątrobie, a także marskość wątroby. Niektóre czynniki metaboliczne i genetyczne mogą prowadzić do powstania nowotworu wątroby również bez wcześniejszej marskości narządu.

Do czynników osobniczych predysponujących do rozwoju HCC zalicza się: wiek pacjenta (50–60 lat, u dzieci zakażonych wirusami hepatotropowymi wiek > 30 lat), płeć męską, rasę (częściej Azjaci, Afroamerykanie), otyłość, cukrzycę i insulinooporność, zaburzenia hormonalne, marskość wątroby, niezależnie od przyczyny. Czynniki środowiskowych jest znacznie więcej. Poza wirusami hepatotropowymi (HBV i HCV) są to m.in.: narażenie na aflatoksyny i liczne chemiczne czynniki rakotwórcze, radioizotopy, immunogeny, czynniki zakaźne zdolne ingerować w genom, inne niż wirusy hepatotropowe (np. *schistosoma*), hormonalna antykoncepcja (stosunkowo rzadko związana z rozwojem HCC), *betel quid*. W niniejszej pracy autorzy skupili się na czynnikach niezakaźnych. Zostały one przedstawione w tabeli 1.

Czynnikiem, którego znaczenie wzrasta w rozwoju HCC, jest (pojedynczo lub w kombinacjach) cukrzyca współistniejąca z otyłością, niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) lub niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (*nonalcoholic steatohepatitis* – NASH), zaburzeniami gospodarki tłuszczowej i insulinoopornością, stanowiące składowe zespołu metabolicznego. W wielu przypadkach marskości kryptogennej rozpoznaje się współwystępowanie otyłości, cukrzycy i choroby stłuszczeniowej wątroby, dlatego prawdopodobnie



RYCINA 1. Etiopatogeneza rozwoju raka wątrobowokomórkowego [3]

określenie *kryptogenna* to synonim marskości w przebiegu NASH lub cukrzycy. W ostatnich latach zaobserwowano w wielu krajach (zarówno zamożnych, np. USA, jak i wcześniej biednych, ale o szybkim wzroście gospodarczym, takich jak Chiny, Indie), że zwiększa się średnia masa ciała, co należy wiązać z poprawą warunków życia i narastaniem konsumpcjonizmu. W najbliższych latach 1/4 populacji świata będzie cierpieć z powodu cukrzycy, a w wielu krajach liczba osób otyłych przekroczy 50% zarówno wśród dorosłych, jak i dzieci. Czynniki, które mają znaczenie w rozwoju HCC, są przyczyną wielu chorób cywilizacyjnych, zwiększając również śmiertelność w przebiegu innych schorzeń i pogarszając jakość życia pacjentów [4].

CZYNNIKI METABOLICZNE

Cukrzyca

W licznych publikacjach stwierdzono, że cukrzyca zwiększa ryzyko rozwoju przewlekłej choroby wątroby i HCC. U pacjentów występuje stan insulinooporności z wtórną hiperinsulinemią, która może mieć działanie mutagenne poprzez aktywację receptora insulinowego czynnika wzrostu. Wśród osób z HCC, u których nowotwór pojawił się na tle marskości kryptogennej wątroby, wykazano istotny odsetek pacjentów z cukrzycą. Wyniki aż 13 badań klinicznych z randomizacją wskazują na dwukrotny wzrost ryzyka rozwoju HCC u pacjentów z cukrzycą. Cukrzyca, oprócz nadużywania alkoholu etylowego i zakażeń wirusami hepatotropowymi HBV i HCV, należy obecnie do najważniejszych czynników ryzyka oraz kofaktorów rozwoju HCC [5].

TABELA 1. Czynniki związane z rozwojem raka wątrobowokomórkowego, z wyjątkiem wirusów hepatotropowych

Genetyczne	Żywniowe	Pasożytnicze	Metaboliczne	Inne
hemochromatoza	aflatoksyna	schistosomoza	otyłość	doustna antykoncepcja
niedobór α 1-antyproteazy	N-nitrozopochodne		NAFLD lub NASH	<i>betel quid</i>
autoimmunologiczne zapalenie wątroby	alkohol		cukrzyca lub insulinooporność	palenie tytoniu
pierwotne zapalenie dróg żółciowych				pestycydy
				<i>thorotrast</i>

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby/niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby

Wielu klinicystów, opierając się na obserwacjach własnych i wynikach badań klinicznych z randomizacją, podkreśla związek NAFLD, zwłaszcza NASH, z ryzykiem rozwoju HCC. Ryzyko rozwoju nowotworu wynosi 1,5% rocznie w marskości wątroby na tle NASH.

Adams i wsp. poddali siedmioletniej obserwacji 420 losowo wybranych pacjentów z USA zróżnicowanych pod względem rasy i płci. Rozwój HCC zaobserwowano po tym czasie u 0,5% pacjentów z NALFD, natomiast aż u 10% pacjentów z marskością wątroby na tle NASH. Autorzy postulują, aby u pacjentów z NASH i marskością wątroby wykonywać systematyczne badania przesiewowe w kierunku HCC co 12 miesięcy. Marrero i wsp. wykazali, że tylko 23% pacjentów z marskością wątroby na tle NASH ma wykonywane badania przesiewowe w porównaniu z 61% pacjentów z marskością wątroby wyleczonych z zakażenia HCV [6–8].

Otyłość

W ostatnich 30 latach narasta epidemia otyłości. Wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) powyżej 30 kg/m² powoduje rozwój chorób cywilizacyjnych i nowotworowych różnych narządów, w tym wątroby. Wyniki 11 badań kohortowych wykazały, że w przypadku nadwagi ryzyko rozwoju HCC wzrasta o 17%, natomiast w przypadku otyłości aż o 89%. Nadwaga i otyłość mają również niekorzystny wpływ na przeżywalność pacjentów z HCC. Otyłość zwiększa ryzyko śmiertelności w przebiegu HCC – w przypadku BMI w przedziale 30–34,9 kg/m² dwukrotnie, a w przypadku BMI powyżej 35 kg/m² 4,5-krotnie [7, 9].

CZYNNIKI ŻYWIENIOWE

Alkohol etylowy

Wśród czynników niezakaźnych nadużywanie alkoholu i choroba alkoholowa mają umiarkowane statystycznie znaczenie w rozwoju HCC. W USA alkoholowa marskość wątroby jest drugą pod względem częstości występowania po NAFLD przyczyną przeszczepienia wątroby. Chociaż 50% zgonów w marskości wątroby wiąże się z chorobą alkoholową, to ryzyko rozwoju HCC jest w tej grupie mniejsze niż w przypadku marskości związanej z przewlekłym zakażeniem HBV lub HCV. Skumulowane ryzyko rozwoju nowotworu wątroby u pacjentów z marskością alkoholową trwającą 10 lat mieści się w przedziale 6,8–28%.

Czynnikami predysponującymi do rozwoju HCC w tej grupie pacjentów są: płeć męska, wiek powyżej 70 lat, a w niektórych algorytmach powyżej 55 lat, nadwaga lub otyłość, cukrzyca oraz małopłytkowość (liczba płytek krwi < 125 tys./ml). Ponadto wykazano, że ryzyko progresji choroby wątroby i ryzyko rozwoju HCC wzrasta u osób pijących alkohol bez spożywania posiłków. U pacjentów z alkoholową marskością wątroby, którzy zaprzestali picia alkoholu, paradoksalnie ryzyko rozwoju HCC jest większe niż w grupie osób pijących. Wynika to z głębokiego uszkodzenia miąższu wątroby, jaki powstaje po zaprzestaniu picia alkoholu, który jest stanem wyjściowym do rozwoju nowotworu.

U kobiet ze względu na metabolizm (mniejszą objętość dystrybucji oraz mniejszą aktywność żołądkowej dehydrogenazy alkoholowej) marskość alkoholowa pojawia się wcześniej (po ok. 20 latach od rozpoczęcia nadużywania alkoholu) w porównaniu z mężczyznami (po ok. 35 latach nadużywania alkoholu). Należy z całą mocą podkreślić, że picie alkoholu w przypadku występowania innych czynników ryzyka rozwoju przewlekłej choroby wątroby, takich jak zakażenia wirusowe, hemochromatoza czy cukrzyca, ma działanie synergistyczne w procesie kancerogenezy [7, 10].

Aflatoksyny

Szacuje się, że 4,5 miliarda ludzi nadal spożywa żywność zanieczyszczoną grzybami pleśniowymi z gatunków pleśni *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus parasiticus* i *Flavus* zdolnych do produkcji wysoce kancerogennych aflatoksyn. Grzyby te mogą występować na ziarnach kukurydzy, pszenicy, w białym i brązowym ryżu, orzeszkach ziemnych i łubinie. Według Światowej Agencji Rozwoju Nowotworów (*International Agency for Research on Cancer* – IARC) aflatoksyny należą do grupy I najsilniejszych kancerogenów. Związek ze spożyciem aflatoksyn wykazano w 5–28% wszystkich rozpoznawanych przypadków HCC. W pracy podsumowującej wyniki 17 badań (obserwacyjnych z randomizacją), w tym 1680 przypadków HCC i 3052 osób bez HCC, wyliczono ryzyko rozwoju HCC w populacji narażonej na aflatoksynę na średnio 17% (14–19%).

Stwierdzono, że koincydencja zakażeń wirusowych i ekspozycji na aflatoksynę zwiększa istotnie ryzyko rozwoju HCC. Badacze chińscy w badaniu obejmującym 18 244 pacjentów wykazali, że obecność aflatoksyny w moczu jest biomarkerem wskazującym na siedmiokrotne zwiększenie ryzyka rozwoju HCC u pacjentów z dodatnim antygenem HBsAg, jednocześnie palących tytoń. Autorzy egipscy stwierdzili natomiast, że podwyższone stężenie aflatoksyn w surowicy dwukrotnie zwiększało ryzyko wystąpienia HCC u pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną [11–13].

TABELA 2. Narażenie na czynniki wywołujące raka wątrobowokomórkowego w codziennej pracy [14]

Czynnik chemiczny lub organiczny	Grupa kancerogenu wg IARC	Zawody, w których występuje narażenie na ten czynnik
VCM (chloroetan)	1 (również mięsak wątroby)	pakowanie żywności, budowa domu, ubrania wodoodporne
TCE (<i>organic solvent</i> nr 79-1-06)	1	przemysł lotniczy, produkcja obuwia, przemysł elektroniczny
DDT (1,1,1-trichloro-2,2,-bis (<i>p</i> -chlorofenylo)-etan)	2b	monterzy rusztowań
<i>N</i> -nitrozaminy	1	plastiki, produkcja rusztowań
kadm	1	przy produkcji baterii Ni-Cd, przy zabezpieczaniu żelaza, stali
arsen	tylko nieorganiczny 1	produkcja szkła, przemysł farmaceutyczny, mikroelektroniczny, optyczny, zabezpieczanie drewna
TCDD (<i>dioxin-like compounds</i> nr 1746-1-06)	1	gospodarka odpadami, produkcja żelaza i stali

N-NITROZOPOCHODNE I INNE CZYNNIKI CHEMICZNE ORAZ ORGANICZNE

Zarówno w życiu codziennym, jak i w pracy jesteśmy często narażeni na różne czynniki, które mają wpływ na zdrowie. Jak wskazują dane epidemiologiczne, nadal większa zapadalność na HCC dotyczy krajów mniej rozwiniętych. Okazuje się, że w wielu gałęziach przemysłu oraz ochronie zdrowia spotyka się substancje, które mogą mieć działanie kancerogenne, w tym wywoływać HCC. Szczególnie często obserwuje się zgony z powodu HCC u monterów rusztowań, kominiarzy, malarzy pokojowych i pracowników branży odzieżowej. W tabeli 2 przedstawiono substancje najbardziej szkodliwe oraz możliwe miejsca ekspozycji [14].

CZYNNIKI ZAKAŻNE

Schistosomoza

Innym czynnikiem na skalę globalną jest zarażenie przywrami z rodzaju *Shistosoma*. W populacji polskiej to zagrożenie praktycznie nie występuje mimo nasilającego się ruchu turystycznego i migracji. Liczba ludzi zarażonych *Schistosoma* sp. wynosi 207 milionów żyjących w 76 krajach. Przywry są również przyczyną ok. 200 tysięcy zgonów rocznie. Wykazano, że tylko dwa gatunki: *Schistosoma mansoni* i *S. japonicum* mają związek z rozwojem HCC i pierwotnego raka dróg żółciowych. Nie do końca wiadomo, czy infestacja pasożytnicza prowadzi do rozwoju HCC (co podkreśla się w niektórych pracach odnośnie do *S. mansoni*), czy też jest to silny czynnik potęgujący prokancerogenne działanie HCV i HBV lub kancerogenów obecnych w pożywieniu (np. aflatoksyn). W obserwacjach prowadzonych w grupie egipskich pacjentów zakażonych HCV, u których wystąpiła marskość wątroby i HCC, wykazano jednoczesną infekcję *Schistosoma* sp. aż u 70–90% z nich.

Dodatkowo obserwuje się, że współistnienie zakażenia wirusami hepatotropowymi (HCV i HBV) oraz infestacji pasożytniczej wiąże się z przewlekaniem się

procesu zapalnego, gorszą odpowiedzią na przyczynowe leczenie przeciwwirusowe, a także rzadszym samostnym zdrowieniem tych pacjentów [15–17].

CZYNNIKI GENETYCZNE I AUTOIMMUNOLOGICZNE

Kolejną grupą czynników, która ma związek z rozwojem HCC, są czynniki genetyczne. Liczba osób cierpiących z powodu tych zaburzeń jest w danych populacjach mniej więcej stała. W zespołach wymienionych poniżej, gdy doszło do rozwoju zaawansowanej choroby wątroby, znane są już jasne wskazania dotyczące wykonywania badań przesiewowych w kierunku HCC. Ryzyko rozwoju tego raka zwiększa się także u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby o podłożu autoimmunizacyjnym.

Hemochromatoza

Mutacja genu *HFE* i mutacje podobne, odpowiedzialne za rozwój hemochromatozy wrodzonej, występują u 1 na 200 osób w północnej Europie. Mutację C282Y ma 82% pacjentów z hemochromatozą wrodzoną. U większości pacjentów odpowiada ona za spichrzanie żelaza w wielu narządach, z dominacją spichrzania w obrębie wątroby, serca i trzustki. Wykazano, że u pacjentów z hemochromatozą ryzyko rozwoju HCC jest 20 razy większe w porównaniu z zachorowaniem na inne nowotwory. W tej grupie pacjentów HCC stwierdza się znacznie częściej u mężczyzn, u których dodatkowo wystąpiła cukrzyca [18]. Ryzyko rozwoju HCC wzrasta u pacjentów z nadmiernym gromadzeniem żelaza nie tylko w przebiegu hemochromatozy wrodzonej, lecz także u chorych z β -talasemią [19].

Niedobór α 1-antytrypsyny

Rak wątrobowokomórkowy może wystąpić u osób z defektem genetycznym związanym z niedoborem

α 1-antytrypsyny (AAT). Dotyczy to zarówno dzieci, jak i dorosłych, u których doszło do przebudowy marskiej wątroby. U osób dorosłych z niedoborem AAT szczyt zachorowań na HCC przypada na wiek 50–60 lat, a ryzyko rozwoju HCC w wątrobie wynosi 31–67% [20].

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (pierwotna marskość żółciowa)

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (*primary biliary cholangitis* – PBC), dawniej pierwotna marskość żółciowa, to schorzenie o podłożu autoimmunizacyjnym i nieznanym etiologii, które może również być powikłane z rozwojem HCC. Na rozwój HCC szczególnie narażeni są mężczyźni z PBC, u których ta choroba występuje 10 razy rzadziej niż u kobiet. Zaleca się wykonywanie systematycznych badań przesiewowych w kierunku HCC u tych pacjentów, nawet gdy nie doszło u nich jeszcze do przebudowy marskiej wątroby [20, 21].

LEKI I UŻYWKI

Kolejne czynniki, co do których udowodniono związek z rozwojem HCC, mają związek ogólnie ze stylem życia. Poniżej omówimy możliwy związek rozwoju HCC ze stosowaniem antykoncepcji doustnej oraz nawykowym żuciem *betel quid*.

Antykoncepcja doustna

Istnieje wiele sprzecznych doniesień dotyczących roli antykoncepcji hormonalnej w wywoływaniu zmian nowotworowych w wątrobie. Antykoncepcja powoduje rozwój ogniskowego rozrostu guzkowego (*focal nodular hyperplasia* – FNH) i gruczolaka wątrobowokomórkowego. Ryzyko transformacji złośliwej niewielkich gruczolaków HCC jest bardzo niewielkie. Analizując wyniki badań retrospektywnych, stwierdzono, że stosowanie doustnej antykoncepcji dopiero powyżej 5 lat powoduje rozwój HCC [22, 23].

Betel quid

Uzależnienie od żucia *betel quid* można stwierdzić u ok. 20% ludzi na świecie. Ten środek spożywczy (używka) sprzedawany jest w formie kulek do żucia zrobionych z orzeszków *Areca*, owoców betel, czerwonej pasty zawiniętych w liście betel. Substancja jest używana przez robotników w Azji, a także migrantów azjatyckich w Europie i Ameryce jako przyprawa bądź w celu pewnego upojenia. Stosowana przez wiele lat prowadzi do rozwoju nowotworów jamy ustnej i gardła, jednocześnie zwiększając ryzyko rozwoju HCC [24, 25].

Palenie tytoniu

Palenie tytoniu wiąże się z rozwojem wielu nowotworów, w tym HCC, zwłaszcza u pacjentów z dokonaną marskością wątroby. Istotne znaczenie ma długość palenia. Osoby palące powyżej 20 lat mają dużo większe ryzyko rozwoju HCC niż osoby, które paliły mniej niż 10 lat. W obserwacjach kohorty pacjentów z HCC pochodzących z Korei Południowej wykazano, że palenie tytoniu istotnie zwiększa ryzyko zgonu w tej grupie chorych [7].

PODSUMOWANIE

Istotne i wzrastające znaczenie w etiopatogenezie HCC, oprócz czynników wirusowych, mają otyłość, cukrzyca i NASH, a także wykonywana praca, przyzwyczajenia dietetyczne i używki. Olbrzymią rolę odgrywają także czynniki genetyczne związane z rozwojem przewlekłych chorób wątroby. Obok czynników zwiększających ryzyko wystąpienia nowotworu pierwotnego wątroby znane są również czynniki o działaniu protekcyjnym. Należy do nich bez wątpienia picie kawy. Znaczenie może mieć również prowadzenie tzw. zdrowego trybu życia, obejmującego odpowiednią dietę z właściwą ilością warzyw i owoców, aktywność fizyczną sprzyjającą utrzymywaniu prawidłowej masy ciała i zapobiegającą rozwojowi insulinooporności [26–28].

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Sangiovanni A, Colombo M. EASL Postgraduate course. Hepatocellular carcinoma – epidemiology 2016.
2. Balogh J, Victor D, Asham EH, et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma* 2016; 3: 41-53.
3. Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol* 2014; 60: 210-23.
4. Hamed MA, Ali SA. Non-viral factors contributing to hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2013; 5: 311-22.
5. El Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 40: 578-84.
6. Adams LA, Lymp JF, Sauver J, et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a population based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-21.
7. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, et al. Alcohol tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005; 42: 218-24.
8. Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004; 40: 578-84.
9. Wolk A, Gridley G, Svensson M, et al. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 13-21.

10. Joshi K, Kohli A, Manch R, Gish R. Alcoholic liver disease high risk or low risk for developing hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2016; 10: 563-80.
11. Liu Y, Chang CC, Marsh GM, Wu F. Population attributable risk of aflatoxin-related cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2012; 48: 2125-36.
12. Qian GS, Ross RK, Yu MC, et al. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 3-10.
13. Zhang YJ, Rossner P, Chen Y, et al. Aflatoxin B1 and polycyclic aromatic hydrocarbon adducts, p53 mutations and p16 methylation in liver tissue and plasma of hepatocellular carcinoma patients. *Int J Cancer* 2006; 119: 985-91.
14. Ledda C, Loreto C, Zammit C, et al. Non-infective occupational risk factors for hepatocellular carcinoma: a review. *Mol Med Rep* 2017; 15: 511-33.
15. Khurana S, Dubey ML, Malia N. Association of parasitic infections and cancer. *Indian J Med Microbiol* 2005; 23: 74-9.
16. Toda KS, Kikuchi L, Chagas AL, et al. Hepatocellular carcinoma related to *Schistosoma mansoni* infection: case series and literature review. *J Clin Transl Hepatol* 2015; 3: 260-4.
17. El Tonsy MM, Hussein HM, Helal TE, et al. *Schistosoma mansoni* infection: is it a risk factor for development of hepatocellular carcinoma? *Acta Trop* 2013; 128: 542-7.
18. Powell LW, Subramaniam VN, Yapp TR. Haemochromatosis in the new millennium. *J Hepatol* 2000; 32 (Suppl. 1): 48-62.
19. Borgna-Pignatti C, Vergine G, Lombardo T, et al. Hepatocellular carcinoma in the thalassaemia syndromes. *Br J Haematol* 2014; 124: 114-7.
20. Van Thiel DH, Ramadori G. Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Cancer* 2011; 42: 191-4.
21. Liang Y, Yang Z, Zhong R. Primary biliary cirrhosis and cancer risk: a systematic review and metaanalysis. *Hepatology* 2012; 56: 1409-17.
22. Harada K, Hirohara J, Ueno Y, et al. Incidence of and risk factors for hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis. National data from Japan. *Hepatology* 2013; 57: 1942-9.
23. Rosenberg L. Risk of liver in relation to combined oral contraceptive use. *Contraception* 1991; 43: 643-52.
24. Tajada M, Nerin J, Ruiz MM, et al. Liver adenoma and focal nodular hyperplasia associated with oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001; 6: 227-30.
25. Tsai JF, Chuang LY, Jeng JE, et al. Betel Quid chewing as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2001; 84: 709-13.
26. Tsai JF, Jeng JE, Chuang LY, et al. Habitual betel quid chewing risk and risk for hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Medicine* 2004; 83: 176-87.
27. Polesel J, Talamini R, Montanella M, et al. Food groups and risk of hepatocellular carcinoma in northern Italy. *Int J Cancer* 1998; 42: 872-6.
28. La Vecchia C, Tavani A. Coffee and cancer risk: an update. *Eur J Cancer Prev* 2007; 16: 385-9.

PRACA POGLĄDOWA

Statyny a rak wątrobowokomórkowy

Statins and hepatocellular carcinoma

Michał Kukła, Marta Grabiec

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med. Michał Kukła, Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, tel. +48 32 789 44 01, e-mail: kuklamich@poczta.onet.pl

STRESZCZENIE

Statyny to grupa leków, które przez hamowanie aktywności reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA) powodują zmniejszenie stężenia cholesterolu w surowicy. Rola statyn w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego jest potwierdzona od wielu lat. Istotnym zagadnieniem jest ich działanie dodatkowe, zwane efektem pleiotropowym. Szczególnie interesujące wydaje się oddziaływanie statyn w przewlekłych chorobach wątroby związane ze spowolnieniem włóknienia i redukcją nadciśnienia wrotnego w marskości. Obecnie coraz więcej dowodów wskazuje na potencjalny wpływ statyn na ryzyko wystąpienia raka wątrobowokomórkowego. Ze względu na to, że jest on jedną z głównych przyczyn śmiertelności i umieralności z powodu nowotworów na świecie oraz że częstość występowania przypadków tego nowotworu wzrasta, istotne wydają się wyniki badań dowodzących, że stosowanie statyn zmniejsza ryzyko jego wystąpienia.

SŁOWA KLUCZOWE: statyny, rak wątrobowokomórkowy, marskość wątroby, włóknienie wątroby.

ABSTRACT

Statins are a group of drugs, which decrease cholesterol serum levels by inhibiting the activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase. The role of statins in reducing cardio-vascular risk has been well known for many years. A very intriguing issue is their pleiotropic effects. Of particular importance, however, is their impact on chronic liver diseases associated with inhibition of fibrosis and reduction of portal hypertension in cirrhosis. Recently, growing body of evidence suggest potential influence of statins on the risk of hepatocellular carcinoma (HCC). Taking into account that HCC is one of the main causes of morbidity and mortality due to cancer in the world, with growing incidence, new data showing that using statins decreases the risk of HCC development and extends survival of patients with advanced HCC seem to be very promising.

KEY WORDS: statins, hepatocellular carcinoma, cirrhosis, hepatic fibrosis.

MECHANIZM DZIAŁANIA I HISTORIA ODKRYCIA STATYN

Statyny są związkami, których mechanizm działania opiera się na kompetywnym hamowaniu aktywności enzymu reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA), który katalizuje reakcję redukcji w biosyntezie cholesterolu. Jak wiadomo, w hepatocytach odbywa się sprzężanie cząsteczek acetylokoenzymu A, z których powstaje HMG-CoA, ulegając pod wpływem reduktazy HMG-CoA redukcji do mewalonianu. Z niego natomiast powstaje pirofosforan izopentenylu, a dalej pirofosforan geranylgeranylu (GGPP) i pirofosforan farnezylu (FPP). Ten drugi jest prekursorem skwalenu, z którego w wy-

niku cyklizacji powstaje cholesterol. Statyny na zasadzie podobieństwa na poziomie cząsteczkowym do HMG-CoA są substratem dla reduktazy HMG-CoA i blokują powstawanie mewalonianu i produktów dalszego etapu biosyntezy cholesterolu. Po raz pierwszy związek mający zdolność zmniejszania stężenia cholesterolu oraz lipoprotein o małej gęstości (*low density lipoprotein* – LDL) w surowicy zwierząt laboratoryjnych i ludzi został wyizolowany w 1973 r. przez Akira Endo [1]. Ze względu jednak na toksyczność mewastatyna, bo tak nazwano ten związek, nie znalazła zastosowania. W 1978 r. zespół Alfreda Alberta zidentyfikował wśród produktów fermentacji grzyba pleśniowego o nazwie *Aspergillus terreus* podobnie działający związek, który nazwano mewinoliną [2, 3]. W 1987 r. firma

farmaceutyczna Merck & Co wprowadziła na rynek pierwszą statynę, jaką była lowastatyna [2]. Kolejno do obrotu wprowadzono simwastatynę, prawastatynę, fluwastatynę, atorwastatynę, ceriwastatynę, rosuwastatynę i pitawastatynę [4].

DZIAŁANIE HIPOLIPEMIZUJĄCE I EFEKT PLEJOTROPOWY

Statyny, zmniejszając stężenie cholesterolu, redukują ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego i udaru mózgu, co zostało potwierdzone w wielu badaniach [5, 6]. Ponadto zmniejszają ryzyko wystąpienia nagłego zgonu sercowego, a także zakrzepowego zapalenia żył głębokich [7]. Poza obniżeniem stężenia lipidów w osoczu statyny wykazują również tzw. efekt plejotropowy, objawiający się m.in. wpływem na poprawę funkcji śródbłonna naczyń, zmniejszeniem stresu oksydacyjnego, działaniem przeciwzapalnym, antyproliferacyjnym, stabilizującym blaszkę miażdżycową oraz pobudzeniem neoangiogenezy [7, 8]. Statyny zwiększają wychwytywanie LDL przez zwiększenie ekspresji i syntezy receptorów dla LDL [9]. Zmniejsza to ilość krążącego cholesterolu przez jego wiązanie na powierzchni hepatocytów. Znane są doniesienia dotyczące regresji przerostu lewej komory pod wpływem zastosowania tych leków [7]. Ciekawe doniesienia napływają o wpływie statyn poza układem sercowo-naczyniowym. Pozytywny efekt ich działania objawia się w zmniejszeniu zapadalności na chorobę Alzheimera [10], inne zaburzenia otępienne [11], bielactwo, osteoporozę, reumatoidalne zapalenie stawów i stwardnienie rozsiane [7]. Z kolei negatywny efekt terapii tymi lekami wiąże się ze zwiększeniem zapadalności na cukrzycę typu 2 [12].

WPŁYW NA CHOROBY WĄTROBY

Ostatnie badania wykazują wpływ statyn na przewlekłe choroby wątroby. Niewątpliwie korzystnie oddziałują w niealkoholowej tłuszczeniowej chorobie wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) nie tylko przez wpływ na metabolizm lipoprotein [13], lecz także przez obniżenie aktywności enzymów wątrobowych [14] i zmniejszenie odkładania tłuszczu w wątrobie (stosowane zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z antyoksydantami) [15, 16]. W jednym z badań stwierdzono, że w cholestatycznych chorobach wątroby, zwłaszcza w pierwotnym zapaleniu przewodów żółciowych (*primary biliary cholangitis* – PBC), dawna nazwa pierwotna marskość żółciowa, w którym w badaniach laboratoryjnych przeważa cholestaza enzymatyczna i zwiększone stężenie frakcji LDL cholesterolu, statyny mogą odwracać ten negatywny skutek [17].

W badaniu *in vitro* przeprowadzonym przez Ikedę i wsp. [18] wykazano, że statyny (zwłaszcza fluwastatyna) hamują replikację RNA wirusa zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV). W badaniach *in vivo* [19] nie stwierdzono jednak znamiennej różnicy w poziomie HCV RNA w trzech grupach badanych: z dyslipidemią leczonych statynami, z dyslipidemią bez leczenia statynami oraz bez dyslipidemii bez leczenia statynami. Z kolei rumuńscy badacze wykazali znamienne zmniejszenie HCV RNA po leczeniu fluwastatyną w dawce 40 mg lub lowastatyną w dawce 20 mg. W obu przypadkach stwierdzono obniżenie poziomu cytokin prozapalnych interleukiny 6 (IL-6) i czynnika martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor* – TNF- α), a w przypadku zastosowania fluwastatyny również obniżenie poziomu IL-8 [20]. W innym badaniu wykazano natomiast niekorzystny wpływ fluwastatyny na poziom HCV RNA w przypadku współistnienia (koinfekcji) HCV/HIV [21]. Wyniki badań nad innymi statynami, takimi jak simwastatyna [22, 23], rosuwastatyna [24, 25], lowastatyna [23], sugerują, że standardowe leczenie nie wpływa znacząco na poziom HCV RNA. Przeprowadzone na Tajwanie badanie [25], w którym wzięli udział chorzy z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (PZW typu C) dowiodło, że stosowanie inhibitorów HMG-CoA zmniejsza ryzyko wystąpienia marskości wątroby w porównaniu z chorymi nieleczonymi statynami. Przeprowadzono również badania statyn jako leków stosowanych dodatkowo u chorych z zakażeniem HCV leczonych pegylovanym interferonem i rybawiryną. Okazało się, że wzmacniają one działanie przeciwwirusowe tych leków oraz wykazują synergistyczne działanie hamujące replikację HCV RNA (zwłaszcza fluwastatyna) [18]. Poza wpływem na odpowiedź na leczenie przeciwwirusowe statyny stosowane jako koadiuwanty mogą również wpływać na ryzyko wystąpienia powikłań PZW typu C, takich jak włóknienie, marskość czy rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC). W badaniu HALT-C stwierdzono zmniejszenie stopnia włóknienia wątroby u chorych leczonych statynami [26]. Także badanie ERCHIVES-Registry potwierdziło, że u weteranów leczonych interferonem odsetek marskości wątroby był niższy u chorych przyjmujących statyny. Szczególnie wpływ hamujący na włóknienie wykazywały fluwastatyna i atorwastatyna [27].

Poprawa funkcji śródbłonna powodowana przez statyny ma swoje odzwierciedlenie m.in. w oddziaływaniu na sinusoidy wewnątrzwątrobowe. Statyny mają działanie przeciwzapalne, modulują odpowiedź prozapalną indukowaną przez endotoksyny, angiotensynę II czy hipowolemię oraz zmniejszają aktywację komórek gwiaździstych w wątrobie [28]. Obniżają nadciśnienie

wrotne [29] i wykazują efekt ochronny przeciwko zatorowości sinusoidów wątroby i żyły wrotnej [30]. Ta mikrozatorowość sinusoidów wątroby jest przyczyną zapalenia i włóknienia prowadzących do marskości wątroby. Właściwości przeciwzakrzepowe statyn polegają m.in. na zmniejszeniu ekspresji tromboplastyny tkankowej (*tissue factor* – TF), zmniejszeniu produkcji trombiny [31], wzmożeniu aktywności białka C [32], zmianie struktury i funkcji skrzepu fibrynowego, nasileniu fibrynolizy, hamowaniu aktywacji i agregacji płytek krwi. Poziom antygeny czynnika von Willebranda (AWF : Ag), który koreluje z nasileniem włóknienia wątroby, zmniejsza się przy zastosowaniu simwastatyny i prawastatyny, a zwiększa się przy zastosowaniu fluwastatyny, atorwastatyny i rosuwastatyny [33]. Przeciwdziałanie nadciśnieniu wrotnemu objawia się przez aktywację genu śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS), poprzez wydłużenie czasu półtrwania eNOS mRNA. Dodatkowo statyny zwiększają aktywność eNOS poprzez zmniejszenie stężenia kaweoliny (enzymu unieczynnającego eNOS), obniżenie aktywności kinazy zależnej od białka Rho i zwiększenie aktywności serynowo-treoninowej kinazy białkowej B [34]. Tlenek azotu zmniejsza napięcie ścian naczyń wątroby i krążenia trzewnego. Zmniejszenie produkcji tlenu azotu w komórkach śródbłonka sinusoidów powoduje działanie prozapalne i sprzyja rozwojowi włóknienia [35, 36]. Simwastyna zwiększa produkcję tlenu azotu (NO) w krążeniu wrotno-wątrobowym, zmniejsza opór naczyniowy, oddziałuje na poposiłkowy wzrost ciśnienia wrotnego u chorych z marskością wątroby bez wpływu na krążenie systemowe [37].

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA STATYN U CHORYCH Z MARSKOŚCIĄ WĄTROBY

Wyniki analizy piśmiennictwa ze źródeł PubMed i Google Scholar w poszukiwaniu efektów oddziaływania statyn na wątrobę i ich hepatotoksyczności (wyszukiwane frazy: *statin and hepatic effects, statin and hepatotoxicity*) pozwalają wysnuć wniosek, że nie ma potrzeby unikania stosowania statyn u chorych z rozpoznaniem uszkodzeniem wątroby, np. w NAFLD, niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniu wątroby (*nonalcoholic steatohepatitis* – NASH) czy skompensowanej marskości wątroby. W skompensowanej przewlekłej chorobie wątroby chorzy ci mają jasne wskazania do terapii hipolipemizującej [38]. W badaniu kohortowym retrospektywnym [39] wzięli udział pacjenci szpitalni w latach 1988–2011 (grupa 81 pacjentów stosujących statyny i grupa kontrolna 162 pacjentów bez terapii statynami). Stwierdzono, że u pacjentów z marskością wątroby leczenie statynami nie wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością i może opóźnić

wystąpienie dekompensacji. Również w przeprowadzonych badaniach retrospektywnych kohortowych z amerykańskimi weteranami ze skompensowaną marskością wątroby na tle PZW typu C [40] wykazano, że pacjenci przyjmujący statyny mieli o ponad 40% niższe ryzyko dekompensacji oraz zgonu w porównaniu z pacjentami niestosującymi tych leków. W kolejnym badaniu [41] stwierdzono, że terapia statynami może zmniejszać ryzyko wystąpienia infekcji (które zwiększają śmiertelność oraz koszty) u pacjentów z marskością wątroby.

STATYNY W ZAPOBIEGANIU ROZWOJOWI NOWOTWORU

Osmak przeprowadził analizę dotyczącą wpływu statyn na rozwój nowotworów, z której wynika, że wpływ ten zależy od rodzaju komórek nowotworowych oraz zastosowanej statyny [42]. Hamowanie reduktazy HMG-CoA powoduje zatrzymanie syntezy mewalonianu – prekursora cholesterolu oraz związków pośrednich ubichinonu i izoprenoidów (GGPP i FPP), które są istotne dla proliferacji komórek nowotworowych. Zmniejszenie produkcji izoprenoidów hamuje posttranslacyjną prenylację sygnałowych białek G ważnych w proliferacji komórek. GGPP i FPP odgrywają istotną rolę ze względu na oddziaływanie z onkogennymi białkami Rho i Ras wiążącymi GTP [43]. Białka te odgrywają rolę regulacyjną w cyklu komórkowym. Brak GGPP i FPP powoduje apoptozę przez aktywację białek Rho i Ras [44–47]. W badaniach *in vitro* dodanie GGPP do hodowli ludzkich komórek raka prostaty, w której po zastosowaniu lowastatyny cykl komórkowy zahamował, powodowało wznowienie podziału komórkowego [48]. Właściwości przeciwnowotworowe *in vivo* po raz pierwszy zasugerowano w 1996 r. u chorego z glejakiem wielopostaciowym leczonego lowastatyną [49]. Później takie doniesienia pojawiły się w stosunku do HCC, gdzie w hodowli komórkowej, do której dodawano atorwastatynę, obserwowano zahamowanie wzrostu guza [50]. W badaniu na otyłych myszach, którym podawano pitawastatynę, zauważono, że ta statyna może zapobiegać kancerogenezie, i zasugerowano możliwość jej ochronnego wpływu u ludzi otyłych [51]. Wyniki badania Embersona i wsp. [52] wykazały, że leczenie statynami nie wpływa na ogólne ryzyko rozwoju nowotworu ani na śmiertelność z powodu nowotworu.

STATYNY A RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY

Rak wątrobowokomórkowy jest najczęstszym pierwotnym nowotworem wątroby. W statystykach wid-

nieje jako szósty nowotwór pod względem częstości występowania na świecie. Jest piątym co do częstości występowania nowotworem u mężczyzn i siódmym u kobiet [53]. Pod względem śmiertelności znajduje się na trzecim miejscu [54]. Rocznie z jego powodu umiera od 250 tysięcy do 1 miliona osób [53]. Co roku notuje się ok. 700 tysięcy nowych zachorowań [55]. Znacznie częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet. Niestety zwykle jest rozpoznawany w późnych stadiach zaawansowania. Czynniki ryzyka rozwoju HCC są wspomniane wyżej PZW typu C i typu B, wrodzona hemochromatoza, niedobór α 1-antytrypsy, zaawansowane stadium PBC oraz marskość wątroby niezależnie od etiologii, w tym w przebiegu NAFLD i alkoholowej choroby wątroby (*alcoholic liver disease* – ALD) [56].

Powszechnie wiadomo, że HCC pojawia się głównie w marskiej wątrobie (ponad 80% przypadków) [57]. Statyny, które przeciwdziałają przebudowie marskiej narzędu, mogą w sposób niebezpośredni zmniejszać liczbę przypadków HCC. Metaanaliza przeprowadzona przez Shi i wsp. [58] obejmująca 6 badań kliniczno-kontrolnych, 5 kohortowych i jedną próbę kontrolną z randomizacją [50, 59–69] wykazała, że u osób przyjmujących statyny ryzyko zachorowania na HCC jest zdecydowanie mniejsze. Podobny wynik w innych metaanalizach otrzymali Zhou i wsp. [70] oraz Tsan i wsp. w badaniach przeprowadzonych na Tajwanie [65, 69], zarówno u chorych z PZW typu B i typu C. Badacze z Hong Kongu stwierdzili, że statyny zmniejszają ryzyko wystąpienia HCC o 32%, chociaż nie zaobserwowano, aby jednocześnie powodowały zmniejszenie śmiertelności. Metaanaliza przeprowadzona przez Singha i wsp. na populacji liczącej 1,4 miliona pacjentów, z których 4298 miało HCC, wykazała, że zastosowanie statyn wiązało się z 37-procentową redukcją ryzyka zachorowania na ten nowotwór [71]. Zaobserwowano również, że większość badań dotyczyła populacji azjatyckiej w porównaniu z populacją zachodnią, co może być związane z przewagą wirusowej etiologii marskości wśród mieszkańców Afryki Subsaharyjskiej i Azji w porównaniu z populacją zachodnią, gdzie dominującą przyczyną marskości są obecnie NAFLD i ALD. Ponadto w badaniu przeprowadzonym przez Tsana i wsp. redukcja ryzyka wystąpienia HCC u chorych z PZW typu B była niezależna od efektu hipolipemizującego [65]. Nie stwierdzono, aby statyny powodowały zmniejszenie ryzyka zapadalności na nowotwory złośliwe w populacji ogólnej [52], natomiast wśród osób z PZW typu B ryzyko to było znamienne niższe w przypadku zastosowania statyn. Chen i wsp. [72] wykazali, że wśród chorych na PZW typu B stosujących statyny istotnie niższy był odsetek chorych nie tylko na HCC, lecz

także na inne nowotwory złośliwe. Interesujące wyniki uzyskano, badając wpływ statyn u chorych z rozpoznany już HCC. W badaniu japońskim chorzy z nieresekcyjnym HCC, którzy zostali poddani chemoembolizacji guza i otrzymywali prawastatynę w dawce 40 mg, mieli dłuższe przeżycie w porównaniu z grupą kontrolną osób nieotrzymujących statyn [73]. Podobne wyniki uzyskali Graf i wsp. [74]. W badaniu przeprowadzonym u pacjentów z Tajwanu oceniającym śmiertelność z powodu HCC stwierdzono, że była ona niższa we wszystkich stadiach choroby wśród chorych przyjmujących statyny w porównaniu z grupą kontrolną, w której nie stosowano tej terapii, o około połowę w ciągu 18-miesięcznej obserwacji [75]. Dłuższe przeżycie osiągnęli również pacjenci w początkowych stadiach choroby leczeni standardową terapią, którzy stosowali statyny (w porównaniu z niestosującymi tych leków) w badaniu przeprowadzonym w USA. Dodanie statyn do standardowej terapii wydłużyło czas przeżycia o ok. 5–9 miesięcy [76].

ŁYŻKA DZIEGCIU W BECZCE MIODU

Nie we wszystkich badaniach potwierdza się dobroczynny wpływ statyn na częstość występowania HCC i innych nowotworów. W jednym z badań [77] okazało się, że ryzyko rozwoju HCC było takie samo u osób przyjmujących inhibitory reduktazy HMG-CoA jak u osób przyjmujących placebo. Z kolei w innym badaniu [78] wykazano, że przyjmowanie statyn powoduje zwiększone ryzyko rozwoju raka pęcherza moczowego.

Ograniczone zaufanie do wyników badań kontrolnych z randomizacją nad statynami wynika z tego, że ich punkty końcowe związane były z układem sercowo-naczyniowym, a nie z rozwojem nowotworów. Inna trudność wynika ze stosunkowo małej częstości występowania HCC w populacji ogólnej, przez co organizowanie badań napotyka swego rodzaju problemy logistyczne. Innym ważnym zagadnieniem jest potencjalna hepatotoksyczność statyn. Najczęściej ma ona postać bezobjawowego podwyższenia aktywności aminotransferaz, która dotyczy 2,7% pacjentów stosujących statyny w dużych dawkach i zależy od rodzaju stosowanej statyny [79]. Rzadziej występującym i bardziej poważnym powikłaniem jest polekowe uszkodzenie wątroby (*drug induced liver injury* – DILI) związane z wytworzeniem autoprzeciwciał przeciwjądrowych (*antinuclear antibody* – ANA), przeciwko mięśniom gładkim i przeciwmitochondrialnym. Spośród wszystkich leków hepatotoksycznych statyny należą do grupy najrzadziej powodujących DILI od 1 : 10 000 do 1 : 100 000 [80]. Najniższy odsetek DILI stwierdzono dla prawastatyny, a najwyższy dla fluwastatyny [81].

PODSUMOWANIE

Statyny są lekami o wielu obliczach. Poza działaniem hipolipemizującym wykazują się silnym efektem plejotropowym, objawiającym się protekcyjnym wpływem przeciwko rozwojowi i postępowi niektórych nowotworów. Silne dowody świadczą o tym, że zastosowanie statyn u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby jest bezpieczne i korzystne nie tylko z punktu widzenia ryzyka sercowo-naczyniowego, lecz także istotnie wpływa na spowolnienie włóknienia, rozwój powikłań marskości wątroby i HCC. Włączenie statyn jako koadiuwantów w leczeniu chorych na HCC wydaje się mieć korzystny wpływ na wydłużenie przeżycia. Większość z opisanych wyników uzyskano głównie w badaniach obserwacyjnych i retrospektywnych. Dlatego pojawia się potrzeba przeprowadzenia badań poświęconych właściwościom przeciwnowotworowym statyn, mechanizmom hamowania przez nie rozwoju HCC oraz nowym wskazaniom do włączenia leczenia inhibitorami HMG-CoA.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2010; 86: 484-93.
- Bizukojć M, Ledakowicz S. Biosynteza lowastatyny przez *Aspergillus terreus*. *Biotechnologia – monografie* 2005; 2: 55-67.
- Endo A. The origin of the statins. *Atherosclerosis Suppl* 2004; 5: 125-30.
- Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 517-26.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
- Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al.; Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829-39.
- Pella D, Rybar R, Mechirova V. Pleiotropic effects of statins. *Acta Cardiologica Sinica* 2005; 21: 190-8.
- Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 89-118.
- Ma PT, Gil G, Südhof TC, et al. Mevinolin, an inhibitor of cholesterol synthesis, induces mRNA for low density lipoprotein receptor in livers of hamsters and rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 8370-4.
- Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, et al. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57: 1439-43.
- Vaughan CJ. Prevention of stroke and dementia with statins: effects beyond lipid lowering. *Am J Cardiol* 2003; 91: 23B-9B.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735-42.
- Lonardo A, Loria P. If steatosis is the atherosclerosis of the liver, are statins the “aspirin” for steatosis? *Dig Liver Dis* 2012; 44: 451-2.
- Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376: 1916-22.
- Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *J Hepatol* 2007; 47: 135-41.
- Foster T, Budoff MJ, Saab S, et al. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 71-7.
- Cash WJ, O'Neill S, O'Donnell ME, et al. Randomized controlled trial assessing the effect of simvastatin in primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2013; 33: 1166-74.
- Ikeda M, Abe K, Yamada M, et al. Different anti-HCV profiles of statins and their potential for combination therapy with interferon. *Hepatology* 2006; 44: 117-25.
- Forde KA, Law C, O'Flynn R, Kaplan DE. Do statins reduce hepatitis C RNA titers during routine clinical use? *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5020-7.
- Mihăilă R, Nedelcu L, Frăjilă O, et al. Lovastatin and fluvastatin reduce viremia and the pro-inflammatory cytokines in the patients with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 1704-9.
- Milazzo L, Meroni L, Galazzi M, et al. Does fluvastatin favour HCV replication in vivo? A pilot study on HIV-HCV coinfecting patients. *J Viral Hepat* 2009; 16: 479-84.
- Mihaila RG, Nedelcu L, Fratila O, et al. Effects of simvastatin in patients with viral chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1296-300.
- Grammatikos G, Farnik H, Bon D, et al. The impact of antihyperlipidemic drugs on the viral load of patients with chronic hepatitis C infection: a metaanalysis. *J Viral Hepat* 2014; 21: 533-41.
- Patel K, Jhaveri R, George J, et al. Open-label, ascending dose, prospective cohort study evaluating the antiviral efficacy of Rosuvastatin therapy in serum and lipid fractions in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2011; 18: 331-7.
- Yang YH, Chen WC, Tsan YT, et al. Statin use and the risk of cirrhosis development in patients with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2015; 63: 1111-7.
- Simon TG, King LY, Zheng H, Chung RT. Statin use is associated with a reduced risk of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2015; 62: 18-23.
- Simon TG, Bonilla H, Yan P, et al. Atorvastatin and fluvastatin are associated with dose-dependent reductions in cirrhosis and hepatocellular carcinoma, among patients with hepatitis C virus: results from ERCHIVES. *Hepatology* 2016; 64: 47-57.
- Marrone G, Maeso-Díaz R, García-Cardena G, et al. KLF2 exerts antifibrotic and vasoprotective effects in cirrhotic rat livers: behind the molecular mechanisms of statins. *Gut* 2015; 64: 1434-43.
- Uschner FE, Ranabhat G, Choi SS, et al. Statins activate the canonical hedgehog-signaling and aggravate non-cirrhotic portal hypertension, but inhibit the non-canonical hedgehog signaling and cirrhotic portal hypertension. *Sci Rep* 2015; 5: 14573.
- Villa E, Cammà C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1253-60.e1-4.

31. Tripodi A, Pellegatta F, Chantarangkul V, et al. Statins decrease thrombin generation in patients with hypercholesterolemia. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 449-51.
32. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Anticoagulant effects of statins and their clinical implications. *Thromb Haemost* 2014; 111: 392-400.
33. Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S, et al. The impact of statin therapy on plasma levels of von Willebrand factor antigen. Systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Thromb Haemost* 2016; 115: 520-32.
34. Vincent L, Chen W, Hong L, et al. Inhibition of endothelial cell migration by cerivastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor: contribution to its anti-angiogenic effect. *FEBS Lett* 2001; 495: 159-66.
35. Cabrera L, Abraldes JG. Statins: the panacea of cirrhosis? *Curr Hepatol Rep* 2016; 15: 1-7.
36. Groszmann RJ, Abraldes JG. Portal hypertension: from bedside to bench. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: S125-30.
37. Zafra C, Abraldes JG, Turnes J, et al. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2004; 126: 749-55.
38. Jose J. Statins and its hepatic effects: newer data, implications, and changing recommendations. *J Pharm Bioallied Sci* 2016; 8: 23-8.
39. Kumar S, Grace ND, Qamar AA. Statin use in patients with cirrhosis: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1958-65.
40. Mohanty A, Tate JP, Garcia-Tsao G. Statins are associated with a decreased risk of decompensation and death in veterans with hepatitis C-related compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2016; 150: 430-40.e1.
41. Motzkus-Feagans C, Pakyz AL, Ratliff SM, et al. Statin use and infections in veterans with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 611-8.
42. Osmak M. Statins and cancer: current and future prospects. *Cancer Lett* 2012; 324: 112.
43. Maltese WA. Posttranslational modification of proteins by isoprenoids in mammalian cells. *FASEB J* 1990; 4: 3319-28.
44. Chan KK, Oza AM, Siu LL. The statins as anticancer agents. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 10-9.
45. Danesh FR, Sadeghi MM, Amro N, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors prevent high glucose-induced proliferation of mesangial cells via modulation of Rho GTPase/p21 signaling pathway: implications for diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 8301-5.
46. Blanco-Colio LM, Villa A, Ortego M, et al. 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, induce apoptosis of vascular smooth muscle cells by downregulation of Bcl-2 expression and Rho A prenylation. *Atherosclerosis* 2002; 161: 17-26.
47. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1712-9.
48. Lee J, Lee I, Park C, Kang WK. Lovastatin-induced RhoA modulation and its effect on senescence in prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 339: 748-54.
49. Thibault A, Samid D, Tompkins AC, et al. Phase I study of lovastatin, an inhibitor of the mevalonate pathway, in patients with cancer. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 483-91.
50. Cao Z, Fan-Minogue H, Bellovin DI, et al. MYC phosphorylation, activation, and tumorigenic potential in hepatocellular carcinoma are regulated by HMGCoA reductase. *Cancer Res* 2011; 71: 2286-97.
51. Shimizu M, Yasuda Y, Sakai H, et al. Pitavastatin suppresses diethylnitrosamine-induced liver preneoplasms in male C57BL/KsJ-db/db obese mice. *BMC Cancer* 2011; 11: 281.
52. Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, et al. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One* 2012; 7: e29849.
53. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1485-91.
54. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-43.
55. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 3-16.
56. Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2010; 42 (Suppl 3): S206-14.
57. Alkofer B, Lepenne V, Chiche L. Hepatocellular cancer in the noncirrhotic liver. *J Visc Surg* 2011; 148: 3-11.
58. Shi M, Zheng H, Nie B, et al. Statin use and risk of liver cancer: an update meta-analysis. *BMJ Open* 2014; 4: e005399.
59. Chiu HF, Ho SC, Chen CC, Yang CY. Statin use and the risk of liver cancer: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 894-8.
60. El-Serag HB, Johnson ML, Hachem C, Morgana RO. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in a large cohort of patients with diabetes. *Gastroenterology* 2009; 136: 1601-8.
61. Friedman GD, Flick ED, Udaltsova N, et al. Screening statins for possible carcinogenic risk: up to 9 years of follow-up of 361,859 recipients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 27-36.
62. Friis S, Poulsen AH, Johnsen SP, et al. Cancer risk among statin users: a population-based cohort study. *Int J Cancer* 2005; 114: 643-7.
63. Khurana V, Saluja A, Caldito G, et al. Statins are protective against hepatocellular cancer in patients with hepatitis C virus infection: half a million US veterans' study. *Gastroenterology* 2005; 128: A714.
64. Marelli C, Gunnarsson C, Ross S, et al. Statins and risk of cancer: a retrospective cohort analysis of 45,857 matched pairs from an electronic medical records database of 11 million adult Americans. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 530-7.
65. Tsan YT, Lee CH, Wang JD, Chen PC. Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. *J Clin Oncol* 2012; 30: 623-30.
66. Chaiteerakij R, Yang JD, Harmsen WS, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: association between metformin use and reduced cancer risk. *Hepatology* 2013; 57: 648-55.
67. Lai SW, Liao KF, Lai HC, et al. Statin use and risk of hepatocellular carcinoma. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 485-92.
68. Leung HW, Chan AL, Lo D, et al. Common cancer risk and statins: a population-based case-control study in a Chinese population. *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12: 19-27.
69. Tsan YT, Lee CH, Ho WC, et al. Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1514-21.
70. Zhou YY, Zhu GQ, Wang Y, et al. Systematic review with network metaanalysis: statins and risk of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 21753-62.
71. Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 144: 323-32.

72. Chen CI, Kuan CF, Fang YA, et al. Cancer risk in HBV patients with statin and metformin use: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e462.
73. Kawata S, Yamasaki E, Nagase T, et al. Effect of pravastatin on survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. *Br J Cancer* 2001; 84: 886-91.
74. Graf H, Jüngst C, Straub G, et al. Chemoembolization combined with pravastatin improves survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Digestion* 2008; 78: 34-8.
75. Shao JY, Lee FP, Chang CL, Wu SY. Statin-based palliative therapy for hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1801.
76. Jeon CY, Goodman MT, Cook-Wiens G, Sundaram V. Statin use and survival with early-stage hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25: 686-92.
77. Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: metaanalysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One* 2012; 7: e29849.
78. Hoffmann P, Roumeguère T, Schulman C, van Velthoven R. Use of statins and outcome of BCG treatment for bladder cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2705-7.
79. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology* 2005; 41: 690-5.
80. Bell LN, Chalasani N. Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 337-47.
81. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol* 2012; 56: 374-80.

PRACA POGLĄDOWA

Zastosowanie stereotaktycznej radioterapii ablacyjnej u chorych na pierwotne nowotwory wątroby i dróg żółciowych

Stereotactic ablative radiotherapy in patients with bile duct and liver carcinomas

Sławomir Blamek, Anna Kruczek, Dorota Gabryś,
Leszek Miszczyk

Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

ADRES DO KORESPONDENCJI: Sławomir Blamek, Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-101 Gliwice, tel. +48 32 278 80 52, faks: +48 32 278 80 01, e-mail: blamek@gmail.com

STRESZCZENIE

Rak wątrobowokomórkowy jest najczęstszym, a rak dróg żółciowych drugim co do częstości występowania pierwotnym nowotworem wątroby. Podstawą ich terapii jest resekcja chirurgiczna bądź transplantacja wątroby. W większości przypadków jednak rozpoznanie ustala się w stadium choroby, które uniemożliwia leczenie operacyjne. Wśród metod leczenia miejscowego, oprócz termoablacji czy chemoembolizacji, należy wymienić radioterapię stereotaktyczną. Wskazania do radioterapii stereotaktycznej są coraz bardziej precyzyjne i obecnie można wskazać grupę chorych, u których zastosowanie tej metody może dać największe korzyści. Może ona stanowić szczególnie atrakcyjną terapię dla chorych niekwalifikujących się do innych metod leczenia miejscowego bądź tych, u których standardowo stosowane metody nie przyniosły rezultatu. Radioterapia stereotaktyczna może posłużyć również jako metoda terapii pomostowej, stosowanej w okresie oczekiwania na transplantację wątroby bądź jako wspomagająca metoda leczenia, która w założeniu ma umożliwić spełnienie kryteriów mediolańskich u chorych niespełniających wszystkich kryteriów kwalifikacji do przeszczepu.

SŁOWA KLUCZOWE: radioterapia stereotaktyczna, SABR, rak wątrobowokomórkowy, rak dróg żółciowych.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma is the most common primary liver neoplasm, cholangiocarcinoma is the second in line. Surgical resection or liver transplantation in selected cases is the treatment of choice for both. Unfortunately, the diagnosis is made usually in disease stage precluding qualification for surgery. In these cases systemic therapy or a spectrum of local treatment methods like radiofrequency ablation or transarterial chemoembolization can be employed. Stereotactic ablative body radiotherapy appears to play an increasingly important role in patients unsuitable for other local treatment methods or in those failing the primary therapy. For some patients it can be applied as a bridge therapy prior to liver transplant or for downstaging in order to fulfill the Milan criteria.

KEY WORDS: stereotactic radiotherapy, SABR, hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma.

WSTĘP

Rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) jest najczęstszym nowotworem pierwotnym wątroby. Pod względem częstości występowania w Polsce plasuje się na 8. miejscu, podczas gdy rak dróg żółciowych na 19. Na świecie z kolei są to miejsca odpowiednio 6. i 23. [1].

Podstawową metodą leczenia pierwotnych nowotworów wątroby jest zabieg chirurgiczny – resekcja

guza bądź transplantacja całego narządu. Kwalifikacja do leczenia operacyjnego zależy od stopnia zaawansowania choroby i stopnia zachowania funkcji wątroby. W przypadku zaawansowanych nowotworów wykazuje się również leczenie systemowe. Chemioterapia oparta na sorafenibie stosowana jest w przypadku HCC na podstawie wyników badania z randomizacją SHARP opublikowanych w 2008 r. [2]. W przypadku raka dróg żółciowych wykorzystuje się różne schematy chemioterapii, a czasem leczenie celowane [2].

Wśród pozostałych metod leczenia miejscowego można wymienić: chemoembolizację (*transarterial chemoembolization* – TACE), termoablację (*radiofrequency ablation* – RFA), krioablację, przezskórną ablację za pomocą alkoholu etylowego bądź kwasu octowego i radioembolizację z wykorzystaniem dotętniczo podawanych izotopów promieniotwórczych, np. ^{90}Y , a także radioterapię [3].

Do technik leczenia wykorzystujących działanie promieniowania jonizującego, oprócz wymienionej wcześniej radioembolizacji, zalicza się konwencjonalną teleradioterapię, brachyterapię, radioterapię śródoperacyjną oraz techniki radiochirurgiczne [*stereotactic body radiation therapy* – SBRT; obecnie częściej stosowana nazwa to: SABR (*stereotactic ablative body radiotherapy*)].

Zastosowanie promieniowania jonizującego w leczeniu pierwotnych nowotworów wątroby długo nie przynosiło zadowalających rezultatów. Konieczność przestrzegania dawek tolerancji dla wątroby oraz zastosowanie konwencjonalnych technik radioterapii bez kontroli ruchomości wątroby powodowało napromienianie dużych objętości narządu i nie pozwalało na podanie wystarczająco dużej, leczniczej dawki. Z tego powodu zastosowanie radioterapii u chorych na pierwotne nowotwory wątroby w powszechnym odczuciu ograniczało się do podawania stosunkowo małych dawek w celu złagodzenia objawów zaawansowanej choroby.

W ostatnich latach sytuacja jednak się zmienia. Wprowadzenie do codziennej praktyki zaawansowanych metod leczenia promieniami, takich jak planowanie radioterapii na podstawie obrazowania 4D, uwzględniające ruchomość oddechową narządu, fuzja badań obrazowych, zastosowanie technik dynamicznego modulowania wiązki promieniowania (*intensity-modulated radiotherapy* – IMRT, *volumetric-modulated arc therapy* – VMAT, *helical tomotherapy* – HT) oraz radioterapii sterowanej obrazowaniem (*image-guided radiotherapy* – IGRT) spowodowało, że radioterapia zajęła istotne miejsce w leczeniu pierwotnych nowotworów wątroby. Doskonalsze metody obrazowania i wykorzystanie IGRT umożliwiły lepsze zdefiniowanie obszaru tarczowego, a przede wszystkim zredukowanie marginesów wokół guza, co pozwoliło na istotną poprawę rozkładu dawki w samym narządzie – skoncentrowanie dawki promieniowania w guzie i skuteczną ochronę zdrowej części wątroby.

Niniejsza praca stanowi podsumowanie informacji na temat najnowszych technik radioterapii stereotaktycznej wykorzystywanych do leczenia chorych na pierwotne nowotwory wątroby oraz dotychczas opublikowanych wyników takiego postępowania.

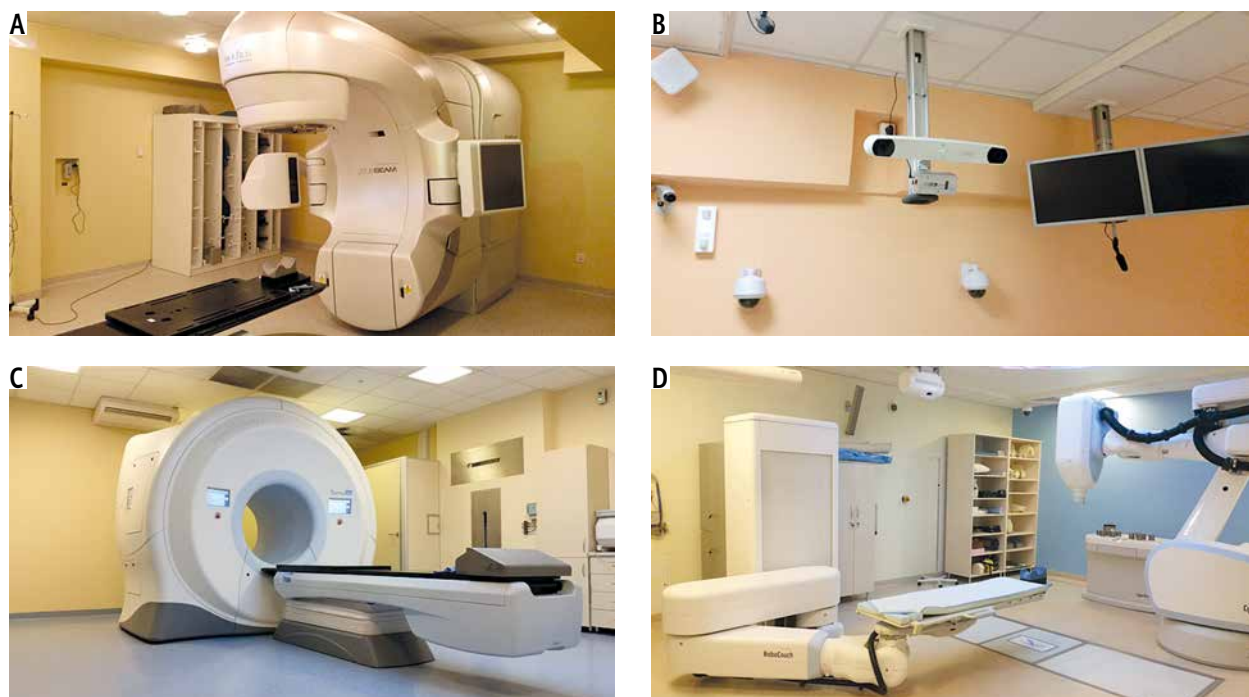
METODY WERYFIKACJI UŁOŻENIA CHOREGO I PLANOWANIA RADIOTERAPII STEREOTAKTYCZNEJ

Standardowo do weryfikacji ułożenia chorego na aparacie terapeutycznym stosuje się obecnie zintegrowane systemy obrazowania (*on-board imaging* – OBI) umożliwiające wykonywanie zdjęć RTG pod różnymi kątami, tomografii komputerowej wiązką stożkową (*cone beam computed tomography* – CBCT) bądź tomografii z wykorzystaniem promieniowania megawoltowego – wiązki terapeutycznej (*megavoltage computed tomography* – MVCT) na aparacie do tomoterapii (ryc. 1). Uzyskane zdjęcia porównuje się z cyfrowo zrekonstruowanymi radiogramami (*digitally reconstructed radiogram* – DRR) powstającymi po przekształceniu obrazów z tomografii komputerowej wykonanej do planowania radioterapii i na podstawie zaobserwowanych przesunięć dokonuje się stosownej korekty ułożenia. Bardziej zaawansowane metody weryfikacji ułożenia opierają się na weryfikacji położenia guza w przestrzeni, np. za pomocą nałożenia na siebie skanów tomografii komputerowej do planowania leczenia i obrazów tomograficznych otrzymanych na aparacie terapeutycznym lub przy użyciu widocznych w promieniowaniu RTG znaczników (*fiducials*).

Jako znaczniki można wykorzystać istniejące stenty w drogach żółciowych, klipsy chirurgiczne oraz materiał embolizacyjny (np. lipiodol) wewnątrz guza, pozostały po zabiegu TACE [4]. Standardowo jednak wykorzystuje się złote znaczniki przeznaczone do procedur weryfikacji obrazowej, implantowane wewnątrz lub w bezpośrednim sąsiedztwie guza. Do wykrywania przesunięć liniowych wystarcza pojedynczy znacznik, jednak implantacja trzech umożliwia, oprócz śledzenia ruchów translacyjnych, wykrywanie i korektę rotacji pacjenta. Jest to szczególnie istotne w przypadku systemów weryfikacji opartych na zasadzie ciągłego monitorowania położenia guza w przestrzeni (*tracking*).

Wykorzystanie technik stereotaktycznych oraz zastosowanie IGRT umożliwiło precyzyjne podanie wysokich dawek frakcyjnych oraz całkowitych, co znacząco zwiększyło skuteczność biologiczną leczenia promieniami.

W system ciągłego śledzenia ułożenia wyposażone jest między innymi urządzenie CyberKnife, posiadające także system monitorowania ruchów oddechowych (ryc. 1 D). Połączenie obu systemów umożliwia ciągle monitorowanie ułożenia pacjenta i położenia guza w przestrzeni. Pozwala to na napromienianie z najwyższą precyzją, niezależnie od fazy oddechowej i położenia guza w przestrzeni. Obecność znaczników można wykorzystać do weryfikacji ułożenia chorego również na innych aparatach terapeutycznych. Wy-



RYCINA 1. **A** – Akcelerator medyczny ze zintegrowanym systemem obrazowania, **B** – kamery systemu przestrzennego monitorowania ruchów oddechowych pacjenta, **C** – aparat do tomoterapii, **D** – system CyberKnife – zminiaturyzowany akcelerator zamontowany na ramieniu robota, na drugim ramieniu stół terapeutyczny umożliwiający korektę ułożenia chorego w czasie napromieniania

konanie kontrolnego obrazowania CBCT lub obrazowania RTG w dwóch wzajemnie prostopadłych płaszczyznach umożliwia przestrzenną lokalizację guza i precyzyjne zogniskowanie wiązki terapeutycznej. W przypadku narządów ruchomych oddechowo metoda oparta na śledzeniu elementów kostnych wymaga zastosowania większych marginesów wokół guza w celu uwzględnienia jego ruchomości oddechowej.

Połączenie weryfikacji obrazowej z systemem śledzenia ruchów oddechowych (*respiratory motion management* – RMM) oferowane przez głównych producentów akceleratorów medycznych umożliwia zastosowanie radioterapii bramkowanej oddechem (wiązka promieniowania emitowana jest tylko w momencie, gdy guz znajduje się w jej osi) lub technik pokrewnych, np. DIBH (*deep inspiration breath-hold*, napromienianie w czasie zatrzymania oddechu w fazie maksymalnego wdechu, co eliminuje problem ruchomości oddechowej). Technika DIBH pozwala na stosunkowo szybkie podanie przepisanej dawki promieniowania, jednak jej zastosowanie może być problematyczne u chorych w gorszym stanie ogólnym, niewspółpracujących czy cierpiących z powodu niewydolności oddechowej. Technika bramkowania oddechowego opiera się na napromienianiu w czasie swobodnego oddechu, w wybranej fazie oddechowej i zwykle jest łatwiejsza do implementacji.

Kolejną metodą minimalizowania wpływu ruchów oddechowych na rozkład dawki promieniowania w ob-

rzebie guza jest ograniczenie amplitudy ruchów oddechowych. Efekt ten uzyskuje się poprzez zastosowanie umiarkowanej kompresji powłok jamy brzusznej, a w konsekwencji zmianę toru oddechowego, za pomocą odpowiednio zaprojektowanego systemu unieruchomienia.

Radioterapia stereotaktyczna bez wykorzystania znaczników również jest możliwa. Do weryfikacji można wykorzystać CBCT lub MVCT, korygując ułożenie chorego w taki sposób, by lokalizacja guza w badaniu obrazowym wykonanym na aparacie terapeutycznym pokrywała się z lokalizacją na badaniu tomografii komputerowej wykorzystanym do planowania leczenia. Metodę tę można wykorzystać u chorych, u których guz widoczny jest w badaniu tomografii komputerowej bez konieczności podania środka cieniującego, a implantacja znacznika wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań lub w przypadku chorych niewyrażających zgody na implantację.

Wykorzystanie do weryfikacji ułożenia chorego elementów kostnych wymaga powiększenia marginesów bezpieczeństwa w czasie planowania radioterapii, co może utrudniać spełnienie wytycznych dotyczących ochrony zdrowego narządu i narządów sąsiednich (np. dwunastnicy, żołądka czy nerki).

Zastosowanie technik napromieniania wykorzystujących systemy monitorujące oddech pacjenta i dostosowujących do niego swoje działanie poprzez poruszanie głowicą akceleratora synchronicznie z ru-

chami oddechowymi bądź poprzez włączanie i wyłączanie wiązki promieniowania w zależności od fazy oddechowej powinno skutkować ograniczeniem toksyczności leczenia promieniami, choć do tej pory nie ma jednoznacznie potwierdzających to założenie wyników badań klinicznych z randomizacją [5]. Ze względu jednak na obiecujące wyniki zastosowania wymienionych technik przedstawione w opublikowanych badaniach retrospektywnych i w badaniach prospektywnych I/II fazy (bez randomizacji) przeprowadzenie badania klinicznego z randomizacją mającego na celu porównanie wyników radioterapii stereotaktycznej planowanej bez narzędzi pozwalających na minimalizowanie efektu ruchomości oddechowej i obrazową weryfikację ułożenia z SABR realizowaną z wykorzystaniem najnowszych zdobyczy techniki wydaje się mało prawdopodobne. Prowadzone są już jednak badania mające na celu między innymi określenie roli SABR w połączeniu z sorafenibem u chorych na HCC czy porównanie TACE i SABR jako metod terapii pomostowej przed planowanym przeszczepieniem wątroby [6].

RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY

Transplantacja wątroby daje największe szanse wyleczenia (pięcioletnie przeżycie całkowite szacuje się na ponad 70%) i wiąże się z niskim ryzykiem wznowy miejscowej. Chirurgiczna resekcja guza w granicach zdrowych tkanek daje już nieco gorsze wyniki, a ryzyko wznowy jest wysokie [7]. Jest ona możliwa u 10–20% chorych, a odsetek ten może być jeszcze niższy u chorych cierpiących na zaawansowaną marskość wątroby. Przeszczep wątroby udaje się wykonać zwykle u jeszcze mniejszej grupy chorych [5, 8]. Oprócz wskazań medycznych, liczba zabiegów limitowana jest dostępnością narządów do transplantacji, która (nie tylko zresztą w naszym kraju) jest wciąż stosunkowo niewielka, co dodatkowo ogranicza możliwości leczenia [9, 10].

Radioterapia stereotaktyczna została z powodzeniem zastosowana u chorych na HCC, a ponieważ jej wyniki są bardzo obiecujące, technika ta stopniowo zyskuje stałą pozycję wśród innych metod leczenia miejscowego. Odsetek chorych przeżywających po SABR 2 lata bez progresji miejscowej wynosi w zależności od źródła 65–100%, a mediana przeżycia całkowitego mieści się w zakresie 11,6–32 miesięcy [11–13].

Różnice w długości przeżycia całkowitego i mediany przeżycia podawane przez różnych autorów mogą wynikać z szerokiej rozpiętości kryteriów kwalifikacyjnych do leczenia w poszczególnych badaniach [6].

Toksyczność leczenia jest akceptowalna, należy jednak zaznaczyć, że większość napromienianych chorych w grupach, w których zaobserwowano bardzo dobrą

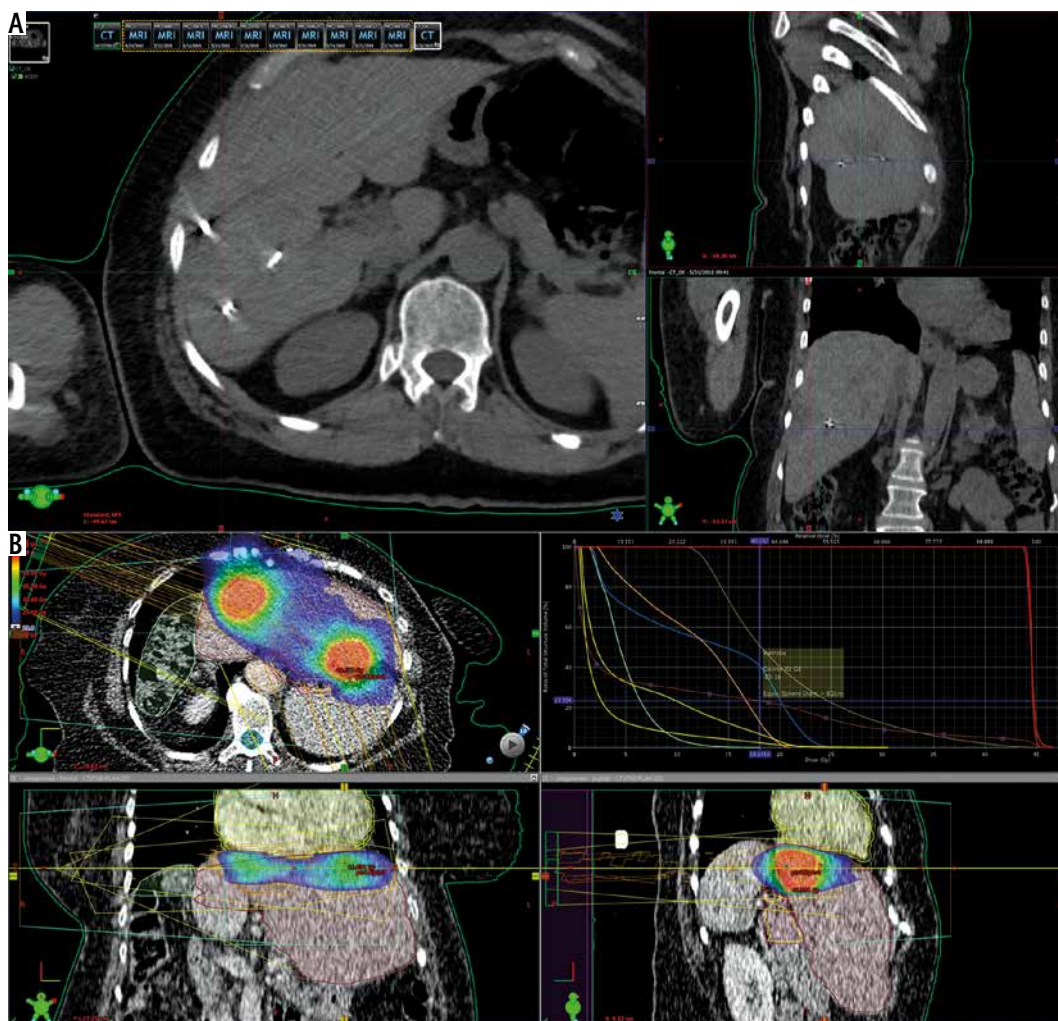
tolerancję leczenia, miała objawy wyrównanej marskości wątroby (klasa A w klasyfikacji Childa). Przypadki toksyczności stopnia III lub wyższego stwierdza się u 3,8–30%, choć niektórzy autorzy nie zaobserwowali ich wcale [14]. Z drugiej strony, w grupie liczącej 102 chorych leczonych dawką 30–54 Gy podawaną w 6 frakcjach zaobserwowano łącznie 7 przypadków toksyczności V stopnia, w tym 5 wynikających z pogłębienia się objawów niewydolności wątroby, z dużym prawdopodobieństwem będącego skutkiem zastosowanego leczenia [15]. Mimo to uzyskana w badaniu 17-miesięczna mediana przeżycia całkowitego i 55-procentowe roczne przeżycie były dłuższe niż uzyskane w badaniu stanowiącym podstawę do włączenia sorafenibu do standardów leczenia raka wątrobowokomórkowego (odpowiednio 10,7 miesiąca i 44%) [2, 15].

Wyniki takie uzyskano, chociaż mediana średnicy guza wynosiła 7,2 cm, a objętości mieściły się w przedziale 1,3–1913 cm³ [15]. Większe ryzyko toksyczności leczenia wiąże się z napromienianiem wysoką dawką dużych objętości wątroby. Oprócz efektu dawka-objętość, toksyczność leczenia radiochirurgicznego zależy w ogromnej mierze od bazowej czynności wątroby. Wśród chorych bez objawów niewyrównanej niewydolności wątroby (≤ 7 punktów w klasyfikacji Childa-Pugha) symptomy toksyczności leczenia w postaci dysfunkcji (często przemijającej) wątroby czy powikłania hematologiczne stwierdza się u 12% badanych.

RAK WYWODZĄCY SIĘ Z DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Rak wywodzący się z dróg żółciowych (*cholangiocarcinoma* – CC) jest rzadkim nowotworem złośliwym dróg żółciowych o agresywnym przebiegu. Stanowi on drugi, zaraz po HCC, najczęściej występujący pierwotny nowotwór wątroby [16]. Mediana przeżycia bez leczenia wynosi zaledwie 6,5 miesiąca [17]. Podstawową metodą terapii jest zabieg chirurgiczny polegający na resekcji guza. Chorzy na nieresekcyjnego raka dróg żółciowych przeżywają ok. 12 miesięcy, a pięcioletnie przeżycie nie przekracza 5–10% [16, 18]. U 50–80% chorych na raka dróg żółciowych choroba rozpoznawana jest w stadium uniemożliwiającym resekcję guza. Część chorych z nieresekcyjnym guzem okolicy wnęki wątroby może być poddana neoadiuwantowej radioterapii bądź radiochemioterapii, a następnie leczona za pomocą przeszczepu wątroby [19, 20].

Doświadczenia w zakresie wykorzystania radiochirurgii stereotaktycznej w leczeniu chorych na raka dróg żółciowych są znacznie mniejsze niż w przypadku HCC. Wynika to ze znacznie mniejszej częstości występowania tego nowotworu oraz jego postulowanej promieniooporności. Wnioski płynące ze starszych



RYCINA 2. Obrazy z systemu planowania radioterapii. **A** – przekrój osiowy, strzałkowy i czołowy wątroby na poziomie implantowanych znaczników, **B** – plan leczenia dwóch ognisk raka dróg żółciowych u pacjenta po resekcji prawego płata wątroby. Na niebiesko obszar objęty izodozą 20 Gy; dawkę 18 Gy otrzymuje zaledwie 21% zdrowego mięszu wątroby

doniesień na temat radioterapii HCC nie zachęcały do rutynowego stosowania tej metody leczenia. Odsetek odpowiedzi był niski, a zastosowanie radioterapii wiązało się z ryzykiem uszkodzenia czynności wątroby oraz wywołania innych objawów niepożądanych, takich jak leukopenia, trombocytopenia czy owrzodzenie lub perforacja dwunastnicy.

Ostatnie badania wskazują jednak na możliwość uzyskania dobrego efektu radioterapii pod warunkiem zastosowania wysokich dawek promieniowania w ograniczonej objętości tkanek. Lepsze zrozumienie zależności pomiędzy objętością napromienianej tkanki, dawkami w poszczególnych objętościach a ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych pozwoliło na opracowanie doskonalszych wytycznych dotyczących planowania leczenia. Okazało się, że redukcja dawki w marginesie wokół guza (PTV) od strony wrażliwych narządów krytycznych, np. dwunastnicy, nie powoduje istotnego zmniejszenia skuteczności leczenia pod

warunkiem zastosowania najnowszych metod obrazowania i weryfikacji ułożenia chorego (ryc. 2) [21].

Zaletami zastosowania SABR u chorych na CC są krótszy czas leczenia w porównaniu z radioterapią frakcjonowaną konwencjonalnie oraz mniejsze ryzyko wystąpienia niektórych objawów niepożądanych, takich jak leukopenia [5].

Odsetek kontroli miejscowej wynosi 40–100%, a mediana przeżycia całkowitego waha się pomiędzy 10,6 a 33,5 miesiąca [11, 22–25].

Najistotniejszym działaniem niepożądanym radioterapii stereotaktycznej jest upośledzenie czynności wątroby, wyrażone jako zwiększenie liczby punktów w klasyfikacji Childa-Pugha o co najmniej 2 lub zmiana klasy. Pozostałymi objawami niepożądanymi są owrzodzenie, perforacja, krwawienie z przewodu pokarmowego i zwężenie dróg żółciowych. Mahadevan i wsp. podają, że toksyczność SABR u 34 chorych była akceptowalna. Nie obserwowano toksyczności IV

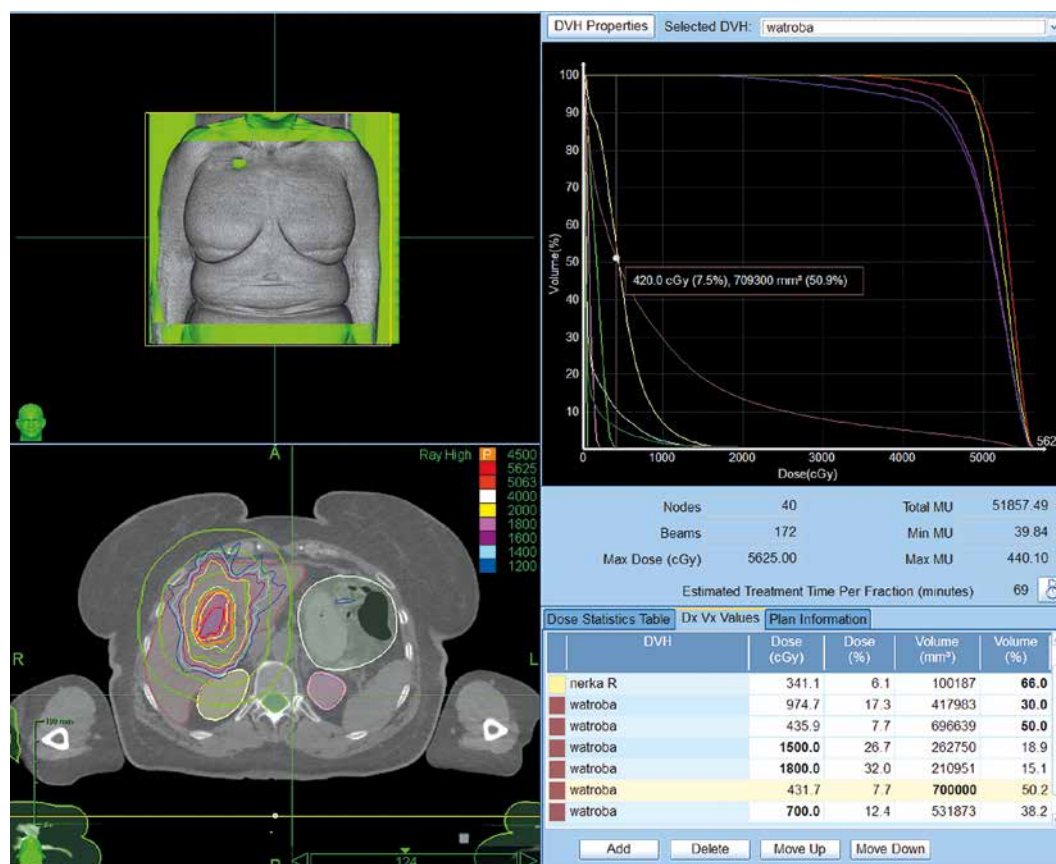
stopnia i wyższej. U 4 chorych wystąpiły objawy toksyczności III stopnia – u dwóch owrzodzenie dwunastnicy, u jednego zapalenie dróg żółciowych i u jednego ropień wątroby. Chorzy otrzymywali dawkę 10–45 Gy (średnio 30 Gy) w 3 frakcjach [16].

KWALIFIKACJA CHORYCH DO LECZENIA PROMIENIAMI

Często przytaczane kryteria kwalifikacji do leczenia to nie więcej niż 3 ogniska nowotworowe w wątrobie oraz rozmiar guza nieprzekraczający 5 cm. Ze względu jednak na możliwości współczesnych technik radioterapii wymiar liniowy guza czy jego objętość nie determinują możliwości przeprowadzenia leczenia promieniami. W każdym przypadku kwalifikacja musi być indywidualna, a najistotniejsza wydaje się proporcja całkowitej objętości zmian nowotworowych do objętości zdrowego mięszu wątroby. Od niej zależy możliwość zaoszczędzenia odpowiedniej objętości narządu, wystarczającej do zapewnienia jego funkcji. Zasada jest podobna to tej, którą kierują się chirurdzy w czasie kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego. Zgodnie z obecnie obowiązującymi poglądami to nie liczba nowo-

tworowych i ich wielkość przesądza o kwalifikacji do zabiegu, ale możliwość zachowania wystarczającej rezerwy funkcjonalnej po jego przeprowadzeniu [26]. Należy przy tym brać pod uwagę wartości bezwzględne, a nie względną objętość wątroby nieobjętą toksyczną dawką promieniowania. Zauważono, że jeśli objętość zdrowego mięszu wątroby otrzymująca dawkę mniejszą niż 18 Gy jest mniejsza niż 800 cm³, często dochodzi do progresji objawów niewydolności narządu [27]. Proponowane wcześniej kryterium zaoszczędzenia 30% mięszu wątroby może nie być odpowiednie u chorych z niewielką wyjściową objętością narządu, po operacji lub też z objawami niewydolności wątroby. Obecnie najczęściej zakłada się, że co najmniej 700 cm³ narządu powinno otrzymać dawkę poniżej 15–20 Gy (ryc. 3) [28, 29].

Przebyta radioterapia nie musi być kryterium wykluczenia z ponownego leczenia promieniami. Jeśli do progresji dojdzie w obszarze wcześniej napromienianym, należy założyć, że sąsiadujące z guzem tkanki zostały już uszkodzone podczas poprzedniego leczenia, w związku z czym powtórna radioterapia w tym obszarze nie powinna stanowić istotnego dodatkowego zagrożenia dla czynności narządu [30]. Trzeba jednak pamiętać, że współistniejąca marskość wątroby, za-



RYCINA 3. Plan leczenia za pomocą systemu CyberKnife pojedynczego ogniska we wnęce wątroby. Ze względu na wąski gradient dawki 700 cm³ narządu otrzymuje dawkę 4 Gy lub niższą, a dawkę powyżej 18 Gy jedynie 15,1% jego objętości

krzepica żylna w obrębie układu wrotnego oraz wysoki stopień zaawansowania nowotworu stanowią czynniki ryzyka wystąpienia popromiennego uszkodzenia wątroby [31]. Ponadto obserwowana u chorych napromienianych stereotaktycznie z powodu przerzutów do wątroby zdolność narządu do kompensacyjnego przerostu i przywrócenia do normy jego parametrów czynnościowych może być zaburzona u chorych na pierwotne nowotwory wątroby.

SABR nie jest metodą leczenia powszechnie przyjętą w opublikowanych dotychczas zaleceniach dotyczących postępowania z chorymi na pierwotne nowotwory wątroby. Wytyczne EASL-EORTC z 2012 r. nie uwzględniają jej jeszcze, gdyż wskazują na niewielką liczbę danych klinicznych, które uzasadniałyby włączenie SABR do standardów leczenia [32]. Nowsze zalecenia, takie jak opublikowane przez NCCN czy *Korean Liver Cancer Study Group and National Cancer Center*, wymieniają już radioterapię jako metodę leczenia nieoperacyjnego HCC, zalecaną szczególnie chorym, u których nie uzyskano pełnej odpowiedzi po TACE, pacjentom z naciekiem żyły głównej i tym, u których inne metody leczenia miejscowego nie mogą być zastosowane [33, 34]. Wytyczne kanadyjskie (*Eastern Canadian Gastrointestinal Cancer Consensus Conference 2014*) uwzględniają ponadto możliwość zastosowania SABR u chorych na HCC jako terapii pomostowej przed planowanym przeszczepieniem narządu [35]. W przypadku CC radioterapia stereotaktyczna wciąż uznawana jest za leczenie eksperymentalne, jednak w przypadku braku możliwości zastosowania alternatywnej metody terapii można rozważyć jej wykorzystanie.

OCENA ODPOWIEDZI

Niezwykle istotną kwestią jest prawidłowa ocena odpowiedzi na zastosowane leczenie promieniami. Ze względu na stosunkowo niewielką liczbę dostępnych danych oraz wciąż niewielkie rozpowszechnienie SABR jako metody leczenia pierwotnych nowotworów wątroby jednoznaczna ocena odpowiedzi na terapię może nastroić duży trudności. Na podstawie analizy wyników dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych wykazano, że najbardziej wiarygodne wyniki uzyskuje się poprzez zastosowanie kryteriów opracowanych przez *European Association for the Study of the Liver* (EASL) [36]. Nie zaleca się natomiast stosowania kryteriów RECIST, które nie uwzględniają między innymi zmiany charakteru wzmocnienia guza, w związku z czym opieranie się na nich powoduje niedoszacowanie stopnia odpowiedzi na leczenie [37].

Warto w tym miejscu przytoczyć badanie Price i wsp., którego wyniki wskazują, że najbardziej obiek-

tywna ocena odpowiedzi na leczenie metodą SABR możliwa była dopiero 12 miesięcy po napromienianiu. Kontrolne badania obrazowe wykonywane po 6 miesiącach po terapii sugerowały brak odpowiedzi u chorych, u których później zaobserwowano regresję [38].

PODSUMOWANIE

Wydaje się, że SABR jest wciąż niedocenianą dostatecznie metodą leczenia pierwotnych nowotworów wątroby. W przypadku HCC krystalizują się już wskazania do zastosowania SABR, jednak miejsce tej techniki w przypadku CC wciąż wymaga dokładnego określenia. Niezależnie jednak od rozpoznania, w przypadku braku możliwości zastosowania innych metod SABR wydaje się atrakcyjnym rozwiązaniem. Na pytanie, czy technika ta znajdzie miejsce w pierwszej linii leczenia wybranych chorych, odpowiedzą toczące się badania kliniczne.

KONFLIKT INTERESÓW

SB – grant podróży od firmy TMS sp. z o.o., wykładowca na kursach organizowanych przez Varian Medical Systems, AK – brak, DG – wykładowca na kursach organizowanych przez Varian Medical System, LM – wykładowca na kursach organizowanych przez Varian Medical Systems oraz prowadzenie wykładów dla firmy Accuray.

PIŚMIENNICTWO

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2016; 388: 1459-44.
2. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90.
3. Ierardi AM, Angileri SA, Patella F, et al. The role of interventional radiology in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Med Oncol* 2017; 34: 11.
4. Weiss MJ, Cosgrove D, Herman JM, et al. Multimodal treatment strategies for advanced hilar cholangiocarcinoma. *Lancet* 2014; 399: 679-92.
5. Sterzing F, Brunner TB, Ernst I, et al. Stereotaktische Strahlentherapie von Lebertumoren: Grundlegende und praktische Leitlinien der DEGRO Arbeitsgruppe Stereotaxie. *Strahlentherapie Onkol* 2014; 190: 872-81.
6. Méndez Romero A, de Man RA. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: from technological evolution to improved patient care. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30: 603-16.
7. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-9.
8. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434-40.

9. Małkowski P, Wasiak D, Czerwiński J. Therapeutic options for hepatocellular carcinoma. *Opcje terapeutyczne w raku wątrobowokomórkowym*. *Gastroenterol Pol* 2009; 16: 333-8.
10. Czerwiński J, Wasiak D, Danielewicz R i wsp. Przeszczepianie wątroby w Polsce. *Hepatologia* 2016; 16: 87-94.
11. Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 657-64.
12. Iwata H, Shibamoto Y, Hashizume C, et al. Hypofractionated stereotactic body radiotherapy for primary and metastatic liver tumors using the novalis image-guided system: preliminary results regarding efficacy and toxicity. *Technol Cancer Res Treat* 2010; 9: 619-27.
13. Schoenberg M, Khandoga A, Stintzing S, et al. CyberKnife radiosurgery – value as an adjunct to surgical treatment of HCC? *Cureus* 2016; 8: e591.
14. Culleton S, Jiang H, Haddad CR, et al. Outcomes following definitive stereotactic body radiotherapy for patients with Child-Pugh B or C hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol* 2014; 111: 412-7.
15. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1631-9.
16. Mahadevan A, Dagoglu N, Mancias J, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma. *J Cancer* 2015; 6: 1099-104.
17. Dhanasekaran R, Hemming AW, Zendejas I, et al. Treatment outcomes and prognostic factors of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncol Rep* 2013; 29: 1259-67.
18. Brunner TB, Eccles CL. Radiotherapy and chemotherapy as therapeutic strategies in extrahepatic biliary duct carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2010; 186: 672-80.
19. Brunner TB, Seufferlein T. Radiation therapy in cholangiocellular carcinomas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30: 593-602.
20. Sudan D, DeRoover A, Chinnakotla S, et al. Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Am J Transplant* 2002; 2: 774-9.
21. Tao R, Krishnan S, Bhosale PR, et al. Ablative radiotherapy doses lead to a substantial prolongation of survival in patients with inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective dose response analysis. *J Clin Oncol* 2016; 34: 219-26.
22. Barney BM, Olivier KR, Miller RC, et al. Clinical outcomes and toxicity using stereotactic body radiotherapy (SBRT) for advanced cholangiocarcinoma. *Radiat Oncol* 2012; 7: 67.
23. Polistina FA, Guglielmi R, Baiocchi C, et al. Chemoradiation treatment with gemcitabine plus stereotactic body radiotherapy for unresectable, non-metastatic, locally advanced hilar cholangiocarcinoma. Results of a five year experience. *Radiother Oncol* 2011; 99: 120-3.
24. Goodman KA, Wiegner EA, Maturen KE, et al. Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 486-93.
25. Kopek N, Holt MI, Hansen AT, et al. Stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Radiother Oncol* 2010; 94: 47-52.
26. Dawson LA. Overview: where does radiation therapy fit in the spectrum of liver cancer local-regional therapies? *Semin Radiat Oncol* 2011; 21: 241-6.
27. Son SH, Choi BO, Ryu MR, et al. Stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable primary hepatocellular carcinoma: dose-volumetric parameters predicting the hepatic complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 1073-80.
28. Weiner AA, Olsen J, Ma D, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatic malignancies – report of a phase I/II institutional study. *Radiother Oncol* 2016; 121: 79-85.
29. Huang WY, Jen YM, Lee MS, et al. Stereotactic body radiation therapy in recurrent hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 355-61.
30. Gabryś D, Namysł-Kaletka A, Wziątek I, et al. Retreatment-tolerance of the liver tissue to reirradiation. *Turkiye Klinikleri J Radiat Oncol-Special Topics* 2015; 1: 16-21.
31. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (3 Suppl.): S94-100.
32. Guidelines CP. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2012; 48: 599-641.
33. National Comprehensive Cancer Network. Hepatobiliary Cancers. NCCN Clin Pract Guidel Oncol version 2.2016. 2016; 1: 1-94.
34. Korean Liver Cancer Study Group (KLCSG) K (NCC), National Cancer Center K (NCC). 2014 KLCSG-NCC Korea practice guideline for the management of hepatocellular carcinoma. *Gut Liver* 2015; 9: 267-317.
35. Tsvetkova E, Sud S, Aucoin N, et al. Eastern Canadian Gastrointestinal Cancer Consensus Conference 2014. *Curr Oncol* 2015; 22: e305-15.
36. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *European Association for the Study of the Liver. J Hepatol* 2001; 35: 421-30.
37. Forner A, Ayuso C, Varela M, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2009; 115: 616-23.
38. Price TR, Perkins SM, Sandrasegaran K, et al. Evaluation of response after stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2012; 118: 3191-8.

PRACA POGLĄDOWA

Leczenie zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek w dobie nowych leków przeciwwirusowych. Dlaczego powinno być priorytetowe?

Therapy of hepatitis C infection in patients with chronic renal failure in the era of new antiviral drugs. Why should be a priority?

Joanna Musialik^{1,2}¹Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach²Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Biomedycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ADRES DO KORESPONDENCJI: Joanna Musialik, Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląski Uniwersytet Medyczny, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. A. Mełęckiego, ul. Francuska 20-24, 40-027 Katowice, e-mail: jmusialik@sum.edu.pl

STRESZCZENIE

Wzajemna zależność pomiędzy infekcją wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) a chorobą nerek, prowadząca niejednokrotnie do przewlekłej niewydolności nerek, a nawet ich schyłkowej niewydolności, jest problemem znanym, chociaż niedoszacowanym. Choroby nerek, podobnie jak schorzenia wątroby, przez wiele lat przebiegają skąpoobjawowo, co prowadzi do stopniowego uszkodzenia narządów i w efekcie ich niewydolności. Infekcja HCV negatywnie wpływa na przeżycie chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, co wskazuje na konieczność priorytetowego podejścia do leczenia przeciwwirusowego w tej grupie chorych. Pojawienie się w ostatnich latach nowych, bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych spowodowało, że możliwa jest skuteczna eradykacja wirusa także u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek. W poniższym opracowaniu przedstawiono najnowsze doniesienia dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa nowych leków przeciwwirusowych na tle wpływu infekcji HCV na przebieg kliniczny przewlekłej niewydolności nerek.

SŁOWA KLUCZOWE: wirus zapalenia wątroby typu C, przewlekła niewydolność nerek, schyłkowa niewydolność nerek, bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe.

ABSTRACT

The influence of hepatitis C virus (HCV) infection on renal pathology is well known, often leading to chronic renal failure, or even end-stage kidney disease. For many years, kidney diseases like liver diseases are oligosymptomatic leading to progressive organ damage and as a result of their failure. The HCV infection has a negative impact on the survival of patients with chronic renal failure which indicates the need for priority approach to antiviral treatment in this particular group of patients. The emergence in recent years of new, direct acting antivirals opened the possibility of successful eradication of the virus also in patients with advanced renal failure. The following paper presents the latest news on the efficacy and safety of new antiviral drugs against the impact of HCV infection on the clinical course of chronic renal failure.

KEY WORDS: hepatitis C virus, chronic kidney disease, end-stage kidney disease, direct acting antivirals.

WPROWADZENIE

Według aktualnych danych epidemiologicznych na świecie wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) zakażonych jest ok. 130–150 milionów ludzi. Odsetek zakażonych wśród mieszkańców Europy Zachodniej i Centralnej wynosi ok. 2,4%, a wśród

mieszkańców Europy Wschodniej 2,9%. Z kolei występowanie przewlekłych chorób nerek dotyczy ok. 10–16% całej populacji na świecie [1]. Występowanie wykładników serologicznych infekcji HCV u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN, stadium V przewlekłej niewydolności nerek) poddawanych terapii nerkozastępczej jest bardzo zmienne w różnych

regionach świata, od poniżej 5% w krajach wysoko rozwiniętych do 60% wśród pacjentów stacji dializ w niektórych strefach geograficznych [2, 3]. Zaniechania w wykonywaniu testów serologicznych, liczne przetoczenia krwi i produktów krwiopochodnych czy infekcje wewnątrzszpitalne oraz długotrwała dializoterapia były i są nadal najważniejszymi czynnikami odpowiedzialnymi za dużą częstość występowania infekcji HCV w tej grupie chorych [4]. U chorych hemodializowanych częstość zakażenia HCV nadal jest kilkakrotnie wyższa niż w populacji ogólnej – w 2002 r. w Stanach Zjednoczonych wynosiła średnio 8% w porównaniu z 5-krotnie niższym odsetkiem wśród chorych niedializowanych [5, 6]. Wprowadzenie restrykcyjnych przepisów dotyczących badania dawców krwi, stosowanie erytropoetyny i jej pochodnych zamiast preparatów krwi w leczeniu niedokrwistości oraz systematyczny nadzór serologiczny w kierunku nowych infekcji HCV u chorych dializowanych (zarówno otrzewnowo, jak i hemodializowanych) spowodowało istotne zmniejszenie częstości występowania infekcji HCV [7]. W Hiszpanii odsetek zakażonych pacjentów stacji dializ zmniejszył się istotnie w ciągu 10 lat (1992–2002) z 24% do 9,2%, a w Stanach Zjednoczonych w latach 1995–2002 z 10,4% do 7,8% [2, 7, 8]. W Polsce ostatnie opublikowane dane pochodzą z 2004 r. [9], a więc na pewno nie oddają obecnej skali problemu.

WIRUS ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C A NERKI

Uszkodzenie nerek w przebiegu infekcji HCV należy do manifestacji pozawątrobowych zakażenia, gdzie obok przewlekłego zapalenia wątroby prowadzącego potencjalnie do włóknienia wątroby, jej marskości, niewydolności lub rozwoju raka wątrobowokomórkowego występują uszkodzenia innych narządów. Zapalenie wątroby typu C może powodować uszkodzenie nerek w wieloraki sposób: bezpośrednio – poprzez powstawanie kompleksów immunologicznych w kłębuszkach nerkowych i obecność wirusa w tkance śródmiąższowej nerek, a także pośrednio – poprzez rozwój niewyrównanej marskości wątroby i jej powikłań nerkowych, takich jak zespół wątrobowo-nerkowy, czy też w wyniku nefrotoksyczności leków stosowanych w leczeniu chorób wątroby [10]. Charakterystycznymi objawami, które sugerują możliwe wystąpienie choroby nerek w przebiegu infekcji HCV, są niewielki białkomocz i/lub mikroskopowa erytrocyturia (będące wyrazem indukowanej krioglobulinemii), nadciśnienie tętnicze, a także zespół nerczycowy lub nefrytyczny przebiegający początkowo bez upośledzenia funkcji nerek. Do najczęstszych postaci histopatologicznych

uszkodzenia nerek w przebiegu zakażenia HCV należą: uogólnione błoniastorozplamowe kłębkowe zapalenie nerek (*membranoproliferative glomerulonephritis* – MPGN), nefropatia IgA czy ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych (*focal segmental glomerulosclerosis* – FSGS) [11]. Zazwyczaj przewlekła infekcja HCV wiąże się ze stałym lub okresowym podwyższeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), który jest niespecyficznym wskaźnikiem uszkodzenia hepatocytu. Diagnostyczna wartość pomiaru aktywności ALT jest jednak mierna w przypadku chorych włączonych do programów hemodializ ze względu na najczęściej prawidłową aktywność tego enzymu [12]. Przyczyn tego zjawiska upatruje się w niedoborze witaminy B₆, obecności toksyn mocznicowych lub absorbujących promieniowanie ultrafioletowe składników krwi mogących wpływać na fałszywie niski wynik aktywności ALT [13].

Duże badania obserwacyjne wykazują, że infekcja HCV wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju przewlekłej niewydolności nerek (PNN) i SNN. W badaniu kohortowym obejmującym ponad 470 tysięcy chorych stwierdzono wyższe ryzyko rozwoju SNN u chorych zakażonych HCV, wynoszące 4,3/1000 osób rocznie w porównaniu z osobami niezakażonymi – 3,1/1000 osób rocznie [14]. U chorych z oszacowanym przesączaniem kłębuszkowym (*estimated glomerular filtration rate* – eGFR) wynoszącym mniej niż 30 ml/min/1,73 m², czyli z PNN w stopniu IV i V, infekcja HCV wiązała się z 3-krotnie wyższym ryzykiem rozwoju SNN [15]. Wykazano także, że skumulowane 5-letnie ryzyko rozwoju SNN jest większe u chorych zakażonych HCV niż u pozostałych i wynosi odpowiednio 52,6% i 38,4% [16]. U chorych zakażonych HCV występuje 40-procentowe prawdopodobieństwo rozwoju PNN definiowanej jako zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl [17]. Dane te wskazują również na istnienie subklinicznych lub nierozpoznanych glomerulopatii w przebiegu przewlekłego zakażenia HCV. W biopsjach protokolarnych nerki wykonanych u biorców wątroby z niewydolnością tego narządu w przebiegu marskości HCV stwierdzono kłębkowe zapalenie nerek w 25 spośród 30 przypadków [18].

Sama terapia nerkozastępcza może negatywnie wpływać na przebieg kliniczny infekcji HCV. W metaanalizie z udziałem ponad 11 tysięcy chorych hemodializowanych obecność przeciwciał anti-HCV w surowicy była istotnym i niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu, głównie związanego ze zwiększoną częstością występowania marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego [19]. Z kolei analiza danych amerykańskich obejmujących ponad 13 tysięcy chorych dializowanych wykazała u chorych zakażonych HCV wyższą

śmiertelność globalną, a także z przyczyn sercowo-naczyniowych [20]. Wyniki te są jednak podważane przez analizę danych uzyskanych z amerykańskiego rejestru *United States Renal Data System* (USRDS). Stwierdzono w nich mniejszą częstość występowania choroby wieńcowej wśród chorych zakażonych HCV w porównaniu z pacjentami niezakażonymi (68% vs 76%), choroby naczyń obwodowych (42% vs 50%) i udaru (32% vs 36%) [21]. Rozbieżność wyników mogła jednak wynikać z nieuwzględnienia w analizie takich czynników, jak wiek, płeć, współistnienie nadciśnienia tętniczego, palenie papierosów czy cukrzyca [22].

Powszechnie wiadomo, że ryzyko zgonu u chorych hemodializowanych jest 4–5-krotnie wyższe w porównaniu z niedializowanymi osobami w podobnych przedziałach wiekowych, natomiast aż 30-krotnie wyższe z powodu powikłań sercowo-naczyniowych. Ryzyko zgonu z powodu postępu choroby wątroby jest stosunkowo małe. Wskazuje się, że chorzy ze SNN mogą umrzeć wcześniej z powodu powikłań miażdżycy, zanim wystąpią powikłania przewlekłej choroby wątroby [23]. Jednak w dużej metaanalizie obejmującej 4 badania obserwacyjne z udziałem ponad 2300 chorych, z czasem obserwacji wynoszącym 37–96 miesięcy, Fabrizzi i wsp. [24] wykazali, że skorygowane ryzyko względne (*adjusted relative risk* – aRR) uwzględniające wszystkie przyczyny zgonów u chorych hemodializowanych zakażonych HCV wyniosło 1,57 (95% CI: 1,33–1,86) w porównaniu z chorymi niezakażonymi. Kohortowe badania przeprowadzone w Australii, w 10 krajach regionu Azji-Pacyfiku, Japonii i wspólne badania amerykańsko-europejsko-japońskie potwierdziły występowanie większego ryzyka zgonu u chorych zakażonych HCV [25–28].

Przedstawione powyżej dane potwierdzają, że terapia przeciwwirusowa powinna być u tych chorych traktowana w sposób priorytetowy.

AKTUALNE MOŻLIWOŚCI TERAPII PRZECIWWIRUSOWEJ

Przez wiele lat terapia przeciwwirusowa w przewlekłej infekcji HCV u chorych z zaburzeniem nerek opierała się na wykorzystaniu pegylowanego interferonu α . Decyzje terapeutyczne były jednak związane przede wszystkim ze stanem klinicznym chorego ocenianym na podstawie analizy eGFR, postępu choroby nerek oraz prawdopodobieństwa wykonania przeszczepienia nerki przed rozpoczęciem dializoterapii (tzw. przeszczep wyprzedzający, *preemptive transplantation*). U chorych z PNN w stadium 4, czyli z eGFR w przedziale 15–29 ml/min/1,73 m², zalecano terapię wyłącznie w przypadku zaawansowanej choroby wątroby, a w pozostałych przypadkach – przełożenie

terapii do czasu włączenia chorego do programu dializ pozaustrojowych [29]. Zalecenia te były związane ze złą tolerancją leczenia interferonem α w tej grupie chorych, potencjalnym dalszym pogorszeniem funkcji nerek w trakcie i wskutek leczenia oraz koniecznością wcześniejszego podjęcia terapii nerkozastępczej [30, 31]. Skuteczność terapii opartej na interferonie z zastosowaniem lub bez zastosowania rybawiryny oceniono w wielu badaniach, najczęściej niekontrolowanych i prowadzonych wg różnych schematów, które zebrano w kilku metaanalizach. Liczba chorych hemodializowanych osiągnęła w nich ponad 3 tysiące, a średnia skuteczność terapii, oceniana jako uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej po 24 tygodniach od zakończenia leczenia (*sustained virologic response in 24th week* – SVR24), wyniosła niespełna 40% [29]. Ostatnie lata przyniosły przełom w terapii przeciwwirusowej. Wprowadzenie leków bezpośrednio działających na replikację wirusa HCV, czyli tzw. DAAs (*direct-acting antivirals*), spowodowało zwiększenie skuteczności terapii aż do ponad 95%. Ocenie poddano także bezpieczeństwo i skuteczność nowych schematów terapeutycznych u chorych z PNN oraz SNN podlegających terapii nerkozastępczej, głównie hemodializoterapii. Nowe schematy terapeutyczne oparte w większości na sofosbuwirze nie są jednak optymalne dla chorych z PNN w stadium 4 i 5 ze względu na nerkową drogę eliminacji metabolitów lub konieczność stosowania dodatkowych leków, takich jak rybawiryna, która zwiększa ryzyko wystąpienia lub pogłębienia już istniejącej niedokrwistości. Mimo pojawienia się obiecującego doniesienia [32] o dobrej tolerancji i skuteczności, zarówno pełnej, jak i zredukowanej dawki, sofosbuwiru brakuje obecnie rekomendacji dotyczących stosowania tego leku u chorych z niewydolnością nerek i eGFR < 30 ml/min. Aktualnie obowiązujące Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV (PGE-HCV) z 2016 r. odnoszą się jedynie bardzo ogólnie do możliwości terapeutycznych w tej grupie chorych. Rekomendują u chorych z PNN i eGFR \geq 30 ml/min terapię zgodnie z ogólnymi zasadami leczenia zakażeń HCV. Chorym z bardziej zaawansowanym upośledzeniem czynności wydalniczej nerek, czyli eGFR < 30 ml/min, zwłaszcza hemodializowanym, PGE-HCV zaleca przy wyborze optymalnego schematu leczenia podjęcie terapii bezinterferonowej z wyłączeniem stosowania rybawiryny oraz monitorowanie funkcji nerek, szczególnie podczas stosowania sofosbuwiru [33]. Bardziej obszernie sformułowane, uaktualnione w październiku 2016 r. zalecenia Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (*European Association for the Study of the Liver* – EASL) i Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (*American Association for the Study of the Liver* – AASLD) dotyczące chorych z PNN i eGFR

TABELA 1. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (EASL) dotyczące chorych z przewlekłą niewydolnością nerek i eGFR < 30 ml/min [35]

Genotyp HCV	Grupa chorych	
Chorzy z ostrym uszkodzeniem nerek lub PNN w stadium 4 i 5 (eGFR < 30 ml/min) oraz chorzy hemodializowani niebędący kandydatami do planowego przeszczepienia nerki		
1a	parytaprewir + rytonawir + ombitaswir + dasabuwir przez 12 tygodni lub elbaswir + grazoprewir oraz rybawiryna 200 mg/dobę* przez 12 tygodni	
1b	parytaprewir + rytonawir + ombitaswir + dasabuwir przez 12 tygodni lub elbaswir + grazoprewir przez 12 tygodni	
4	parytaprewir + rytonawir + ombitaswir oraz rybawiryna 200 mg/dobę* przez 12 tygodni lub elbaswir + grazoprewir przez 12 tygodni	
2	sofosbuwir + welpataswir lub sofosbuwir + daklataswir przez 12 tygodni	terapia w tej grupie chorych powinna być podejmowana przed przeszczepieniem nerki wyłącznie w przypadku natychmiastowej konieczności
3	sofosbuwir + welpataswir lub sofosbuwir + daklataswir oraz rybawiryna 200 mg/dobę* przez 12 tygodni	
U chorych kwalifikowanych do przeszczepienia nerki decyzja dotycząca terminu przeprowadzenia terapii powinna być podejmowana indywidualnie.		

*U chorych z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 10 g/dl; eGFR – oszacowane przesączanie kłębuszkowe.

TABELA 2. Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (AASLD) dotyczące chorych z niewydolnością nerek i eGFR < 30 ml/min [36]

Genotyp HCV	Grupa chorych	
	chorzy będący kandydatami do planowego przeszczepienia nerki	chorzy ze wskazaniami do pilnej terapii przed przeszczepieniem nerki
1b, 4	elbaswir + grazoprewir przez 12 tygodni	parytaprewir + rytonawir + ombitaswir + dasabuwir dawkowany 2 razy dziennie przez 12 tygodni
1a		do powyższego schematu dodatkowo rybawiryna w dawce 200 mg/dobę*
2, 3, 5, 6	PEG-IFN i rybawiryna w dawce 200 mg/dobę*	PEG-IFN i rybawiryna w dawce 200 mg/dobę*

*U chorych z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 10 g/dl; eGFR – oszacowane przesączanie kłębuszkowe, PEG-IFN – interferon pegylowany.

< 30 ml/min, w tym hemodializowanych, przedstawiono w tabelach 1 i 2 [34, 35]. Zalecenia te oparto na wynikach zarówno dużych badań klinicznych, jak i badań *real-life*. Jednym z największych badań klinicznych z udziałem tej grupy chorych było opublikowane w 2015 r. badanie C-SURFER oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 12-tygodniowej terapii z użyciem inhibitora proteazy NS3/NS4A drugiej generacji – grazoprewiru podawanego w postaci jednej tabletki przyjmowanej raz na dobę w połączeniu z inhibitorem NS5A – elbaswirem. Grupę badaną stanowiło 111 chorych zakażonych HCV o genotypie 1 (chorzy z genotypem 1b stanowili 58% badanych) i PNN w stadium 4 lub 5 (75% chorych hemodializowanych). Skuteczność terapii oceniana jako SVR12 (po 12 tygodniach od zakończenia terapii) wyniosła 94%, a po korekcji przerwania terapii niezwiązanych z działaniami ubocznymi leczenia – 99% [36]. Tolerancja opisanego powyżej schematu leczenia była bardzo dobra. Objawy uboczne obejmowały najczęściej bóle głowy, nudności i osłabienie. Występowały z podobną częstością także w grupie otrzymującej placebo i nie wiązały się z koniecznością przerwania terapii. Nie zanotowano wpływu stosowanego leczenia na stężenie hemoglobiny we krwi. W innym badaniu oceniano skuteczność 12-tygodniowej terapii z wykorzystaniem kolejnego

schematu obejmującego parytaprewir + ombitaswir + rytonawir oraz dasabuwir (zwanego terapią 3D), uzupełnionego rybawiryną jedynie u chorych zakażonych HCV o genotypie 1a. Leczeniu poddano 20 chorych, w większości mężczyzn (85%) z PNN w stadium 4 i 5, w tym hemodializowanych (70% chorych). Skuteczność terapii (SVR12) wyniosła 90% (18 spośród 20; jeden chory zmarł przed osiągnięciem punktu kontrolnego z przyczyn niezwiązanych z infekcją HCV, u drugiego nastąpił nawrót wirerii). Najpoważniejszym działaniem niepożądanym była niedokrwistość, która spowodowała czasowe przerwanie podawania rybawiryny u wszystkich otrzymujących ją chorych i była związana z intensyfikacją terapii erytropoetyną. Innymi częściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zmęczenie, nudności oraz obrzęki obwodowe [37]. Wyniki badań dotyczących profilu farmakokinetycznego leków wchodzących w skład schematu 3D wykazały ich bezpieczeństwo i brak gromadzenia u chorych z PNN wynikający z faktu, że wszystkie leki metabolizowane są w wątrobie, a ich metabolity wydalane są z żółcią [38]. W hiszpańskim, wieloośrodkowym badaniu *real-life* poddano analizie skuteczność i bezpieczeństwo terapii 3D u 64 chorych z PNN w stadium 4 i 5 – wykazano podobną jak w omówionym powyżej badaniu skuteczność, wynoszącą 95,7%. W pracy tej

podjęto także problem interakcji lekowych występujących w przypadku stosowania schematu 3D z wieloma lekami, zwłaszcza przeciwnadciśnieniowymi, stosowanymi bardzo często i w wielu połączeniach u tych chorych. Modyfikacji, w tym także czasowego odstawienia, dotychczas stosowanej terapii dokonano u ponad 40% chorych, a u jednego chorego z ostrą niewydolnością krążenia terapię przeciwwirusową wstrzymano ze względu na zbyt dużą liczbę potencjalnych interakcji [39]. W kolejnym badaniu obserwacyjnym stwierdzono natomiast 100-procentową skuteczność terapii 3D u 35 hemodializowanych chorych zakażonych HCV o genotypie 1 lub 4 [40]. W metaanalizie [41] obejmującej 11 badań obserwacyjnych, w których terapii przeciwwirusowej wg różnych schematów terapeutycznych poddano 264 chorych z PNN w stadium 4 i 5, ogólna skuteczność terapii (SVR12) wyniosła 93,2% (u chorych leczonych schematem bez zastosowania sofosbuviru – 94,7%). Skuteczność leczenia chorych zakażonych genotypem 1 osiągnęła 93,1%. Podobnie jak we wcześniej cytowanych badaniach, terapia była bardzo dobrze tolerowana przez chorych, a odsetek przerwań leczenia wyniósł jedynie 2,2%. Najczęstszymi działaniami ubocznymi stosowanych leków były niedokrwistość (22,6%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (19,3%), osłabienie (18,1%) i bóle głowy (14,4%).

PODSUMOWANIE

Przewlekłe uszkodzenie nerek w przebiegu infekcji HCV oraz zakażenie u chorych z niewydolnością nerek w przebiegu różnych patologii tego narządu stanowi wyzwanie kliniczne i diagnostyczne. Ponieważ większość chorób nerek przebiega wolno i bezobjawowo, chorzy z przewlekłą infekcją HCV powinni być poddawani badaniom przesiewowym w kierunku obecności proteinurii, hematurii i krioglobulinemii [41]. Warto także pamiętać, że ze względu na zaburzenia immunologiczne towarzyszące chorobie podstawowej wirusowi HCV wykazywana u chorych hemodializowanych jest najczęściej niska [42]. Przyczyna tego zjawiska nie jest jeszcze dobrze poznana i najpewniej złożona – sugeruje się usuwanie lub rozpad wirusa w trakcie dializy bądź też adherencję do błon dializacyjnych [43]. Kolejnym problemem jest zmienność poziomu wirusii z okresowym brakiem HCV-RNA w surowicy. Zjawisko to odpowiada za 33–66% fałszywie ujemnych wyników testów HCV-RNA, co wiąże się nie tylko z opóźnieniem kwalifikacji do terapii, lecz także z rezygnacją z leczenia na zawsze [44, 45]. Dlatego tak ważna jest okresowa kontrola HCV-RNA u wszystkich hemodializowanych chorych [wg zaleceń *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) – co 6 miesięcy]. Jest to istotne tym bardziej, że obecnie dysponujemy

bardzo skutecznymi i bezpiecznymi metodami leczenia, a niekorzystny wpływ obecności HCV w organizmie chorego na rozwój i przebieg kliniczny choroby nerek oraz rokowanie jest niepodważalny.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka jest wykładowcą firm: Abbvie Polska, Gilead Sciences, MSD, Novartis.

PIŚMIENNICTWO

1. Negro F. Epidemiology of hepatitis C in Europe. *Dig Liv Dis* 2014; 46: S158-64.
2. Azmi AN, Tan SS, Mohamed R. Hepatitis C and kidney disease: an overview and approach to management. *World J Hepatol* 2015; 7: 78-92
3. Wreghitt TG. Blood-borne virus infections in dialysis units: a review. *Rev Med Virol* 1999; 9: 101-9.
4. Chan TM, Lok AS, Cheng IK, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: a longitudinal study comparing the results of RNA and antibody assays. *Hepatology* 1993; 17: 5-8.
5. Etik DO, Ocal S, Boyacioglu AS. Hepatitis C infection in hemodialysis patients: a review. *World J Hepatol* 2015; 7: 885-95.
6. Finelli L, Miller JT, Tokars JL, et al. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial* 2002; 18: 52-61.
7. Patel PR, Thompson ND, Kallen AJ, et al. Epidemiology, surveillance, and prevention of hepatitis C virus infections in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 371-8.
8. Espinosa M, Martn-Malo A, Ojeda R, et al. Marked reduction in the prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 685-9.
9. Ozorowski T, Grzegorzewska AE. Zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B i C w stacjach hemodializ. *Med Sci Rev Hepatol* 2007; 7: 42-6.
10. Barsoum RS, William EA, Khalil SS. Hepatitis C and kidney disease: a narrative review. *J Adv Res* 2017; 8: 113-30.
11. Ozkok A, Yildiz A. Hepatitis C virus associated glomerulopathies. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7544-54.
12. Tang S, Lai KN. Chronic viral hepatitis in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2005; 9: 169-79.
13. Furusyo N, Hayashi J, Kanamoto-Tanaka Y, et al. Liver damage in hemodialysis patients with hepatitis C virus viremia: a prospective 10-year study. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2221-8.
14. Tsui JI, Vittinghoff E, Shlipak MG, et al. Association of hepatitis C seropositivity with increased risk for developing end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1271-6.
15. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, et al. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients. The Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus. *Hepatology* 1997; 26: 485-90.
16. Lee JJ, Lin MY, Chang JS, et al. Hepatitis C virus infection increases risk of developing end-stage renal disease using competing risk analysis. *PLoS One* 2014; 9: e100790.
17. Dalrymple LS, Koepsell T, Sampson J, et al. Hepatitis C virus infection and the prevalence of renal insufficiency. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 715-21.
18. Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection. *Intern Med* 1998; 37: 836-40.

19. McGuire BM, Julian BA, Bynon JS, et al. Brief communication: glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann Intern Med* 2006; 144: 735-41.
20. Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, et al. The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat* 2007; 14: 697-703.
21. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, et al. Hepatitis C virus and death risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1584-93.
22. Butt AA, Evans R, Skanderson M, et al. Comorbid medical and psychiatric conditions and substance abuse in HCV infected persons on dialysis. *J Hepatol* 2006; 44: 864-8.
23. Cattaneo D, Perico N, Remuzzi G. Let's assume that hepatitis C reduces the cardiovascular risk in dialysis patients: are there practical implications? *J Hepatol* 2006; 44: 837-8.
24. Marinaki S, Boletis JN, Sakellariou S, et al. Hepatitis C in hemodialysis patients. *World J Hepatol* 2015; 7: 548-58.
25. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, et al. Effect of hepatitis C virus infection on mortality in dialysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1271-7.
26. Scott DR, Wong JK, Spicer TS, et al. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation* 2010; 90: 1165-71.
27. Johnson DW, Dent H, Yao Q, et al. Frequencies of hepatitis B and C infections among haemodialysis and peritoneal dialysis patients in Asia-Pacific countries: analysis of registry data. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1598-603.
28. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3270-7.
29. The current state of chronic dialysis treatment in Japan (as of December 31, 2000). *Ther Apher Dial* 2003; 7: 3-35.
30. Carvalho-Filho RJ, Feldner ACCA, Silva AEB, et al. Management of hepatitis C in patients with chronic kidney disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 408-22.
31. Willson RA. Nephrotoxicity of interferon alfa-ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 89-92.
32. Gluhovschi C, Gadalean F, Kaycsa A, et al. Does the antiviral therapy of patients with chronic hepatitis exert nephrotoxic effects? *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2011; 33: 744-50.
33. Desnoyer A, Pospai D, Lê MP, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2016; 65: 40-7.
34. <http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/Rekomendacje-PGE-HCV-20162.pdf> (dostęp 7.02.2017).
35. <http://www.hcvguidelines.org/full-report/unique-patient-populations-patients-renal-impairment> (dostęp 7.02.2017).
36. <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf> (dostęp 7.02.2017).
37. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015; 17: 1537-45.
38. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology* 2016; 150: 1590-8.
39. Raedler LA. Viekira Pak (ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir tablets; dasabuvir tablets): all-oral fixed combination approved for genotype 1 chronic hepatitis C infection. *Am Health Drug Benefits* 2015; 8: 142-7.
40. Muñoz-Gómez R, Rincón D, Ahumada A, et al. Therapy with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir is effective and safe for the treatment of genotypes 1 and 4 hepatitis C virus (HCV) infection in patients with severe renal impairment: a multicentre experience. *J Viral Hepat* 2017; 1-8 [Epub ahead of print].
41. Abad S, Vega A, Hernández E, et al. Universal sustained viral response to the combination of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with/without ribavirin in patients on hemodialysis infected with hepatitis C virus genotypes 1 and 4. *Am J Nephrol* 2017; 45: 267-72.
42. Li T, Qu Y, Guo Y, et al. Efficacy and safety of direct-acting antivirals-based antiviral therapies for hepatitis C virus patients with stage 4-5 chronic kidney disease: a meta-analysis. *Liver Int* 2016; 1-8 [Epub ahead of print].
43. Halfon P, Khiri H, Feryn JM, et al. Prospective virological follow-up of hepatitis C infection in a haemodialysis unit. *J Viral Hepat* 1998; 5: 115-21.
44. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, et al. Biological dynamics of viral load in hemodialysis patients with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 122-9.
45. Furusyo N, Hayashi J, Ariyama I, et al. Maintenance hemodialysis decreases serum hepatitis C virus (HCV) RNA levels in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 490-6.

PRACA POGLĄDOWA

Leczenie zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C w okresie okołotransplantacyjnym

Directly acting antivirals against hepatitis C virus in liver transplant recipients

Marta Wawrzynowicz-Syczewska

Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby,
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

ADRES DO KORESPONDENCJI: Marta Wawrzynowicz-Syczewska, Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, e-mail: hepatologia@spwsz.szczecin.pl

STRESZCZENIE

Nowe doustne leki przeciwwirusowe stosowane w zakażeniu wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) umożliwiają leczenie pacjentów ze schyłkową chorobą wątroby, oczekujących na przeszczepienie wątroby (OLTx), a także terapię biorców narządów w okresie potransplantacyjnym. Dla transplantologów oznacza to zmiany w kwalifikowaniu chorych do przeszczepienia i podejmowanie niekiedy trudnych decyzji terapeutycznych. W artykule przedstawiono trzy strategie leczenia zakażenia HCV w okresie okołotransplantacyjnym (przed OLTx, wyprzedzająco po OLTx i z chwilą dokonanego przewlekłego zapalenia typu C w wątrobie przeszczepionej) z analizą wad i zalet każdej z nich. Zaprezentowano również zalecenia Europejskiego Towarzystwa do Badań nad Wątrobą dotyczące rodzajów leków i czasu trwania terapii anty-HCV, wskazanych w okresie okołotransplantacyjnym. Ponadto zaakcentowano wpływ skutecznego leczenia przeciwwirusowego na przebieg tzw. cukrzycy potransplantacyjnej.

SŁOWA KLUCZOWE: schyłkowa choroba wątroby, przewlekłe zapalenie wątroby typu C, przeszczepienie wątroby, bezpośrednio działające doustne leki przeciwwirusowe, nowo powstała cukrzyca po przeszczepieniu.

ABSTRACT

New all-oral direct acting antivirals against hepatitis C virus (HCV) allow safe and effective treatment of the end-stage liver disease before transplantation as well as recurrent post-transplant infection. However, these achievements brought new issues in liver transplantology to be considered, such as changes in patient listing for transplantation and sometimes difficult therapeutic decisions concerning time and treatment schedules. Three strategies of HCV treatment in liver transplant candidates (before orthotopic liver transplantation (OLT), preemptive post-OLT and established chronic C hepatitis post OLTx) have been presented with short comment on pros and cons of each. European Association for the Study of the Liver recommendations 2016 regarding liver transplant candidates treatment were mentioned. In addition to the individual benefit of antiviral treatment an influence of sustained response on the course of new-onset post-transplant diabetes mellitus has been presented.

KEY WORDS: end-stage liver disease, chronic hepatitis type C, liver transplantation, direct acting antivirals, new-onset diabetes after transplantation.

WSTĘP

Schyłkowa choroba wątroby na tle zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (*chronic hepatitis C virus* – HCV), obejmująca zdekompensowaną marskość i/lub raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC), stanowi podstawowe wskazanie do transplantacji tego narządu (*orthotopic liver transplantation* – OLTx) w krajach uprzemysłowionych. Do

niedawna głównym problemem u zakażonych biorców wątroby było prawie powszechne ponowne zakażenie HCV po przeszczepieniu, przebiegające zazwyczaj agresywnie i szybko prowadzące do marskości w graficie. Tempo włóknienia u nieleczonych pacjentów ocenia się na 0,3–0,6 pkt na rok, choć zjawisko to nie jest linearne. Największe zmiany powstają zazwyczaj w ciągu pierwszego roku po OLTx. U 20–30% osób marskość wątroby pojawia się po 5 latach, a po następnych

5 latach dochodzi do dekompensacji funkcji wątroby [1]. Do niedawna powikłania zakażenia HCV były jednymi z najgorszych wskazań do OLTx, a ponowna infekcja HCV jest obecnie podstawowym wskazaniem do odległej ponownej transplantacji wątroby.

Wprowadzenie na rynek doustnych, bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych (*direct acting antivirals* – DAAs), które mogą być skutecznie, a co najważniejsze, bezpiecznie stosowane w schyłkowej chorobie wątroby na tle przewlekłego zakażenia HCV, stało się przełomem w hepatologii i zapoczątkowało bardzo istotne zmiany w podejściu do zakażonych biorców wątroby lub innych narządów. Możliwość eradykacji zakażenia HCV spowoduje, że za kilka dekad radykalnie zmniejszy się pula biorców z chorobami wątroby o etiologii HCV, poprawi się odległe przeżycie po transplantacjach narządowych, zwłaszcza po OLTx, zmniejszy się liczba ponownych transplantacji wątroby z powodu ponownego zakażenia HCV i zwiększy się dostępność narządów dla pacjentów ze schorzeniami o innej etiologii. Możliwość leczenia chorych zarówno przed, jak i po przeszczepieniu przyniosła też wiele dylematów, wymagających pilnego rozstrzygnięcia i uregulowania [2]. Transplantolodzy będą musieli:

- decydować o momencie rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej, co sprowadza się do odpowiedzi na zasadnicze pytanie – czy leczyć przed czy po przeszczepieniu,
- podejmować decyzję o zawieszeniu lub zdjęciu z listy oczekujących na przeszczepienie pacjenta, którego stan poprawił się lub ustabilizował w wyniku leczenia przeciwwirusowego,
- ustalić zasady kontroli pacjentów wyleczonych z HCV z chwilą ich zawieszenia lub zdjęcia z listy oczekujących oraz ściśle kryteria ponownego wprowadzenia na listę.

Obecnie obowiązują trzy strategie leczenia około-przeszczepowego w wykorzystaniem DDAs:

- terapia schyłkowej choroby wątroby jeszcze przed przeszczepieniem,
- leczenie wkrótce po przeszczepieniu, wyprzedzające zaostrezenie biochemiczne i pojawienie się istotnych zmian histologicznych w wątrobie,
- terapia dokonanego przewlekłego zapalenia wątroby.

Każda z tych strategii ma wady i zalety, a o wyborze decyduje nie tylko stan kliniczny pacjenta, lecz także takie czynniki, jak wola pacjenta czy polityka danego ośrodka transplantacyjnego, wynikająca chociażby z dostępności narządów do przeszczepienia na danym obszarze lub dostępu do nowoczesnych terapii.

Za leczeniem przed OLTx przemawia:

- możliwość dezaktywacji pacjenta na liście oczekujących, a nawet zdjęcia z listy z chwilą poprawy kli-

nicznej i ustąpienia wskazań do przeszczepienia; jest to ważne zwłaszcza tam, gdzie liczba dawców jest niewystarczająca, a ośrodek ma długą kolejkę oczekujących,

- poprawa rokowania po OLTx, ponieważ nie zachodzi obawa ponownego zakażenia HCV, w tym zagrażającego życiu włókniejącego cholestatycznego zapalenia wątroby (*fibrosing cholestatic hepatitis* – FCH),
- uniknięcie możliwych interakcji DAAs z lekami immunosupresyjnymi,
- zmniejszenie ryzyka wystąpienia cukrzycy potransplantacyjnej (*new-onset diabetes after transplantation* – NODAT),
- możliwość zaniechania kosztownej diagnostyki i monitorowania ponownego zakażenia HCV po przeszczepieniu.

Powyższe argumenty wydają się dobrze uzasadniać podjęcie terapii przed OLTx, ale w tej przysłowiowej beczce miodu jest też łyżka dziegciu. Leczenie przed przeszczepieniem nie w każdej sytuacji znajduje zwolenników, a w polemice należy uwzględnić następujące okoliczności:

- presja czasu, spowodowana złym stanem pacjenta i pilnością przeszczepienia; zachodzi obawa przerwania terapii przed uzyskaniem eradykacji HCV, co wiąże się z ryzykiem powstania lekooporności,
- brak zgody pacjenta, który obawia się zawieszenia lub zdjęcia z aktywnej listy oczekujących, gdyż uważa, że może to zmniejszyć jego szanse na wykonanie lub powodzenie zabiegu ratującego życie (za późne ponowne wprowadzenie na listę, rozwój HCC),
- niepełna bateria leków do dyspozycji (część leków jest przeciwwskazana w zdekompensowanej marskości wątroby),
- brak leku w ośrodku i niepewny termin włączenia do terapii.

Trzeba wyraźnie podkreślić, że niedobór organów do przeszczepienia rodzi największe wątpliwości co do leczenia zakażenia HCV przed transplantacją w krajach, w których o kolejności przeszczepienia decyduje wyłącznie punktacja *Model of End-stage Liver Disease* (MELD). Eradykacja HCV może paradoksalnie wpłynąć na pogorszenie rokowania u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby, u których zmniejszenie (poprawa) wartości MELD może spowodować opóźnienie w wykonaniu zabiegu. Niechcąc do leczenia przed OLTx daje się też zauważyć tam, gdzie skutek niedoboru dawców dopuszcza się przeszczepianie organów od osób HCV-dodatnich HCV-dodatnim biorcom. Eradykacja HCV przed przeszczepieniem ogranicza pulę biorców, którym można byłoby przeszczepić marginalny narząd [3].

REKOMENDOWANE LEKI I CZAS LECZENIA ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C W ZDEKOMPENSOWANEJ MARSKOŚCI WĄTROBY W OCZEKIWANIU NA TRANSPLANTACJĘ

Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa do Badań nad Wątrobą (*European Association for the Study of the Liver* – EASL) na 2016 r. zaleca się następujące schematy terapeutyczne [4]:

- sofosbuwir/ledipaswir (Harvoni) dla genotypów 1, 4, 5 i 6 HCV,
- sofosbuwir (Sovaldi)/daklataswir (Daclinz) dla wszystkich genotypów HCV,
- sofosbuwir/welpataswir (Epclusa) dla wszystkich genotypów HCV.

Leczenie należy prowadzić przez 12 tygodni w połączeniu z rybawiryną (RBV) albo przez 24 tygodnie, jeżeli pacjent nie toleruje tego leku. Dawkowanie RBV najlepiej zaczynać od 600 mg i później odpowiednio modyfikować. W Polsce nie jest refundowane połączenie sofosbuwiru z daklataswirem, dlatego z dużą nadzieją oczekiwana jest na rynku polskim koformulacja sofosbuwir/welpataswir dla pacjentów zakażonych genotypem 3 HCV [5]. Obecnie dostępna w Polsce dla genotypu 3 terapia sofosbuwirem w połączeniu z RBV uznawana jest za suboptymalną z szansą na trwałą odpowiedź wirusologiczną (*sustained viral response* – SVR) w granicach 60–70% [6, 7].

Terapię osób z HCC w przebiegu infekcji HCV oczekujących na OLTx należy prowadzić tak samo jak leczenie standardowe u osób niekwalifikowanych do OLTx [4].

Strategia terapii zakażenia HCV po przeszczepieniu wątroby ma zwolenników i podobnie jak terapia poprzedzająca przeszczepienie – plusem i minusem. Na korzyść leczenia po OLTx przemawia:

- dobry ogólny stan pacjenta i zwykle dobra syntetyczna funkcja wątroby, co nie stawia transplantologów pod presją czasu,
- większy wybór schematów terapeutycznych (można wykorzystać leki, które przed OLTx nie wchodziły w rachubę ze względu na dekompensację funkcji wątroby),
- mniej zaawansowana choroba wątroby, co może mieć przełożenie na większą skuteczność i szansę osiągnięcia SVR.

W związku z chęcią czy koniecznością leczenia HCV po przeszczepieniu bardzo ważną kwestią do rozstrzygnięcia jest czas podjęcia terapii po OLTx. Jedną z możliwych opcji jest tzw. terapia wyprzedzająca (*preemptive*) przed dokonaniem się istotnych zmian histologicznych w wątrobie i przed zaostrzeniem biochemicznym. Inne podejście to leczenie dokonane już przewlekłego za-

palenia wątroby, po ustabilizowaniu się parametrów biochemicznych. Zwolennicy leczenia wyprzedzającego jako podstawowy argument podają obawę przed rozwojem HCH w graficie. Ta postać ponownego zakażenia HCV, występująca nie częściej niż w 3–4% przypadków po OLTx, obarczona jest bardzo dużą śmiertelnością i nieuchronnie prowadzi do ponownej transplantacji. Kolejnym argumentem na rzecz szybkiego leczenia po przeszczepieniu jest niewielka liczba epizodów odrzucania komórkowego, które musiałyby być leczone bolusami steroidowymi. Terapia bolusami jest, jak wiadomo, niekorzystna z punktu widzenia biologii HCV i zwykle zaostrza przebieg ponownego zakażenia, a także może spowodować lub nasilić zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Nie bez znaczenia jest też skrócenie czasu monitoringu ponownej infekcji HCV do niezbędnego minimum. Przeciwnicy zbyt pospiesznego leczenia przeciwwirusowego po przeszczepieniu dostrzegają następujące istotne przeszkody:

- bardzo duża wiremia po OLTx w związku ze zdobyciem przez HCV nowej przestrzeni replikacyjnej,
- niestabilny stan kliniczny pacjenta, skłonność do infekcji bakteryjnych i grzybiczych w pierwszych miesiącach po OLTx, dużo różnych leków, w tym antybiotyków, ryzyko wystąpienia interakcji lekowych,
- duże dawki leków immunosupresyjnych i ryzyko wystąpienia interakcji lekowych,
- możliwa gorsza funkcja nerek bezpośrednio po OLTx w związku z chorobą podstawową i dużymi dawkami leków immunosupresyjnych, działających nefrotoksycznie,
- skłonność do anemizacji, co ogranicza możliwość stosowania RBV.

REKOMENDOWANE LEKI I CZAS TERAPII ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C U PACJENTÓW PO TRANSPLANTACJI ZE SKOMPENSOWANĄ FUNKCJĄ WĄTROBY

Zgodnie z zaleceniami EASL na 2016 r. zaleca się następujące schematy terapeutyczne, niewymagające modyfikowania dawek leków immunosupresyjnych [4]:

- sofosbuwir (Sovaldi)/daklataswir (Daclinz) z RBV przez 12 tygodni dla genotypu 2,
- sofosbuwir (Sovaldi)/daklataswir (Daclinz) z RBV przez 12 tygodni dla genotypów 1, 4, 5 i 6,
- sofosbuwir/ledipaswir (Harvoni) z RBV przez 12 tygodni dla genotypów 1, 4, 5 i 6,
- sofosbuwir (Sovaldi)/daklataswir (Daclinz) z RBV przez 24 tygodni dla genotypu 3,
- sofosbuwir/welpataswir (Epclusa) z RBV przez 12 tygodni we wszystkich genotypach – po zakończeniu badań klinicznych nad interakcjami.

Powyższe schematy nie zawsze są zgodne z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL). Zasadnicza różnica dotyczy czasu terapii. W ChPL zazwyczaj rekomenduje się leczenie osób po OLTx przez 24 tygodnie. Doświadczenie kliniczne wskazuje jednak, że w większości przypadków czas terapii może być skrócony do 12 tygodni, co ma nie tylko wymiar ekonomiczny, lecz także skraca czas możliwych interakcji lekowych.

W przypadku genotypu 3 HCV arsenał leków, jakie mamy do dyspozycji w Polsce, jest na razie ograniczony ze względu na brak refundacji schematu Sovaldi/Daclinza. U chorych bez przeciwwskazań do interferonu można zastosować połączenie sofosbuwiru z pegylovanym interferonem α i RBV przez 24 tygodnie. Zgodnie z wynikami badania BOSTON skuteczność takiego leczenia jest dobra i wynosi ok. 93% [6, 7].

Z powodu zmiennej dostępności DAAs w różnych ośrodkach w Polsce terapię przeciwwirusową po OLTx u osób ze skompensowaną funkcją wątroby można rozszerzyć o leki, których stosowanie wiąże się z koniecznością modyfikowania dawek leków immunosupresyjnych. Wprowadzając schematy te, zalecane jeszcze w 2015 r. [8], zniknęły z rekomendacji EASL na 2016 r., ale doświadczenie wielu ośrodków transplantacyjnych potwierdza ich stosowanie w przypadku ograniczonego wyboru. Są to:

- parytaprewir-r/ombitaswir/dasabuwir (3D) z RBV przez 12 tygodni dla genotypu 1b,
- parytaprewir-r/ombitaswir/dasabuwir (3D) z RBV przez 24 tygodni dla genotypu 1a,
- parytaprewir-r/ombitaswir (2D) z RBV przez 12 tygodni dla genotypu 4,
- sofosbuwir (Sovaldi)/simeprewir (Olysio) z RBV przez 12 tygodni dla genotypów 1 i 4.

Nie wolno stosować połączenia terapii 3D i 2D z ewerolimusem (Certican) i połączenia symeprewiru z cyklosporyną [8].

REKOMENDOWANE LEKI I CZAS TERAPII ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C U PACJENTÓW PO TRANSPLANTACJI ZE ZDEKOMPENSOWANĄ FUNKCJĄ WĄTROBY

Zgodnie z rekomendacjami EASL na 2016 r. u osób po przeszczepieniu z upośledzoną funkcją wątroby (marskość w skali B i C wg Childa-Pugha) można stosować [4]:

- sofosbuwir (Sovaldi)/daklataswir (Daclinza) z RBV przez 12 tygodni dla genotypu 2,
- sofosbuwir (Sovaldi)/daklataswir (Daclinza) z RBV przez 12 tygodni dla genotypów 1, 4, 5 i 6,
- sofosbuwir/ledipaswir (Harvoni) z RBV przez 12 tygodni dla genotypów 1, 4, 5 i 6,

- sofosbuwir (Sovaldi)/daklataswir (Daclinza) z RBV przez 24 tygodni dla genotypu 3,
- sofosbuwir/welpataswir (Epclusa) z RBV przez 12 tygodni dla genotypów 1, 4, 5 i 6, a przez 24 tygodni dla genotypu 3 – po zakończeniu badań klinicznych nad interakcjami.

Jeżeli pacjent nie może przyjmować RBV, to leczenie należy w każdym przypadku przedłużyć do 24 tygodni. Bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe wymagające jednoczesnego modyfikowania dawek leków immunosupresyjnych są przeciwwskazane.

PRZED TRANSPLANTACJĄ WĄTROBY CZY PO NIEJ, KIEDY LECZYĆ? PROPOZYCJE EASL

Międzynarodowe gremia zajmujące się leczeniem schyłkowych schorzeń wątroby zmierzają do podjęcia przez międzynarodowe gremia zajmujące się leczeniem schyłkowych schorzeń wątroby konsensusu zapewniającego transplantologom komfort podejmowania właściwych i korzystnych dla pacjenta decyzji terapeutycznych. Obecnie nie ma w tym zakresie wiążących ustaleń, są jedynie propozycje oparte na przesłankach klinicznych i farmakoeconomicznych [3, 9]. Uważa się, że leczenie przed przeszczepieniem wskazane jest u chorych z punktacją MELD poniżej 18–20 pkt (wg autorów amerykańskich poniżej 16). Pozwala to na zawieszenie 1 na 3 chorych oczekujących na przeszczepienie i zdjęcie z listy co piątego pacjenta. Wartość MELD między 16 a 20 pkt nie gwarantuje zdjęcia z listy, ale umożliwia dezaktywację ok. 20% chorych. W tych przypadkach decyzja o leczeniu przez OLTx musi być podejmowana indywidualnie po rozważeniu wszystkich okoliczności. Wartość MELD powyżej 20 pkt oznacza w praktyce pilne przeszczepienie, a leczenie przeciwwirusowe najlepiej przeprowadzić po zabiegu chirurgicznym. Optymalny czas na podjęcie terapii przeciwwirusowej nie został ustalony, ale wg EASL leczenie powinno się rozpocząć nie wcześniej niż po upływie 12 tygodni od OLTx [4].

Kontrola po zdjęciu z listy oczekujących lub po zawieszeniu oczekiwania powinna być prowadzona nie rzadziej niż co 12 tygodni i z chwilą wzrostu MELD o 3 i więcej punktów lub zmniejszenia stężenia albumin pacjent powinien wrócić niezwłocznie na listę oczekujących [9]. Uregulowania wymaga kwestia pozycji chorego na liście oczekujących po jego „odwieszeniu” lub przywróceniu na listę.

Optymalizacja terapii DAAs w okresie okołoprzyszczepowym nie jest prosta. Ośrodki transplantacyjne dopiero nabierają w tym zakresie doświadczeń i przyszłość pokaże mocne i słabe strony każdej z zaproponowanych strategii terapeutycznych. Bez wątplenia wyleczenie zakażenia HCV, niezależnie od

momentu, w którym nastąpiło, powinno przełożyć się na poprawę przeżycia odległego po przeszczepieniu i zmniejszenie liczby powikłań potransplantacyjnych. Nie można też wykluczyć zaskakujących reakcji na DAAs, które wystąpią z czasem. Do najciekawszych zagadnień w zakresie OLTx w związku z eradykacją HCV należą:

- możliwość ustąpienia NODAT lub znaczna poprawa kontroli glikemii,
- ocena ryzyka wystąpienia *de novo* lub wznowy HCC,
- możliwość nasilenia zjawisk autoimmunologicznych,
- możliwość reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV).

Omówienie wszystkich tych zagadnień wymaga odrębnego opracowania. Niewątpliwie największe zainteresowanie i zaniepokojenie transplantologów budzą niedawne doniesienia o wzroście ryzyka rozwoju *de novo* HCC lub wznowy nowotworu po przeszczepieniu u osób skutecznie wyleczonych z zakażenia HCV [10], ale ze względu na krótki okres doświadczeń z DAAs niezbędne są dalsze obserwacje, a daleko idące wnioski na razie należy wyciągać z dużą ostrożnością. Wydaje się dość oczywiste, że eradykacja HCV przed dokonaniem się istotnych zmian w miąższu wątroby powinna się przekładać na redukcję liczby przypadków zdekompensowanych marskości wątroby, HCC i śmiertelności z powodu powikłań HCV i marskości. Osiągnięcie SVR po dokonaniu się marskości wątroby nie zwalnia jednak lekarzy z dalszej wnikliwej obserwacji pacjenta pod kątem rozwoju HCC i pojawienia się objawów dekompensacji.

Wydaje się, że możliwą korzyścią z eradykacji HCV u osób w okresie okołotransplantacyjnym jest zmniejszenie ryzyka rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej po przeszczepieniu. Tak zwana cukrzyca potransplantacyjna albo inaczej nowo powstała cukrzyca po przeszczepieniu (*new-onset diabetes after transplantation* – NODAT) definiowana jest jako wystąpienie co najmniej jednego z czterech poniższych objawów [11]:

- dwukrotne wystąpienie glikemii na czczo ≥ 7 mmol/l w odstępie powyżej 30 dni,
- leczenie hipoglikemizujące preparatem doustnym przez dłużej niż 30 dni,
- terapia insuliną przez dłużej niż 30 dni,
- wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$.

Ryzyko wystąpienia NODAT wynosi w zależności od ośrodka od kilkunastu do ok. 60% [12]. Rozwój zaburzeń metabolicznych istotnie skraca czas przeżycia po OLTx poprzez wzrost ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, zakażeń, zaburzeń neuropsychiatrycznych, niewydolności nerek, epizodów odrzucania, a nawet zgonu [13]. Zidentyfikowano wiele czynników ryzyka wystąpienia NODAT, takich jak starszy wiek, otyłość, wywiad rodzinny dotyczący cu-

krzycy i schemat immunosupresyjny zawierający steroidy oraz duże dawki takrolimusu. Znacząco większe ryzyko rozwoju NODAT występuje również u biorców przeszczepów zakażonych HCV w porównaniu z biorcami niezakażonymi [14, 15]. U biorców wątroby wiąże się to z szybszą progresją włóknienia wątrobowego (tzw. *fast and rapid progressors*) w związku z insulinopornością, stłuszczeniem wątroby i hiperinsulinemią bezpośrednio stymulującą mitogenezę i aktywność komórek gwiaździstych syntetyzujących kolagen. Przed wprowadzeniem DAAs u biorców zakażonych HCV sposobem na uniknięcie NODAT albo zmniejszenie glukotoksyczności i ryzyka wystąpienia odległych powikłań cukrzycy była modyfikacja schematów immunosupresyjnych poprzez unikanie bądź szybkie wycofywanie się ze steroidów i stosowanie mniej „diabetogennej” cyklosporyny zamiast takrolimusu. Podejmowano również próby leczenia przeciwwirusowego z wykorzystaniem pegylowanego interferonu α i RBV. Większość badań klinicznych wskazywała, że osiągnięcie SVR prowadzi do poprawy wrażliwości na insulinę i do poprawy kontroli glikemii. Stwierdzono, że eradykacja HCV o połowę zmniejsza ryzyko zachorowania na cukrzycę w przyszłości, a u osób ze zdiagnozowaną cukrzycą w spektakularny sposób wpływa na redukcję liczby powikłań nerkowych czy sercowo-naczyniowych [16]. Rodzi się więc hipotetyczne pytanie, czy leczenie eradykacyjne HCV może zapobiec wystąpieniu NODAT albo doprowadzić do ustąpienia cukrzycy związanej z przeszczepieniem, uwzględniając udokumentowany patogenetyczny wpływ wirusa na rozwój powikłań metabolicznych i zwykle krótki czas trwania zaburzeń kontroli glikemii. Ostateczna odpowiedź nie jest obecnie możliwa, ponieważ niezbędne są duże, prospektywne, najlepiej wieloośrodkowe badania kliniczne, ale dotychczasowe obserwacje, w tym własne, dowodzą, że hipoteza nie jest bezpodstawna. Typowo przebiegające ponowne zakażenie HCV po OLTx rozpoczyna się zazwyczaj nagłym pogorszeniem kontroli glikemii i zwiększeniem stężenia takrolimusu. Po osiągnięciu SVR dochodzi do wyraźnego zmniejszenia zapotrzebowania na insulinę albo doustne leki hipoglikemizujące, wyrównania stężeń glukozy we krwi, obniżenia, a nawet normalizacji glikemii porannej i wyraźnej poprawy wartości HbA_{1c} . U części chorych możliwe jest leczenie cukrzycy tylko dietą. Te ważne spostrzeżenia potwierdzają, że korzystne jest leczenie zakażenia HCV przed przeszczepieniem albo po transplantacji tak szybko, jak pozwala na to stan pacjenta.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Gane EJ. The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this. *Liver Transpl* 2008; 14 (Suppl. 2): S36-44.
2. Everson GT. Waiting for the liver – no longer? *J Hepatol* 2016; 65: 467-9.
3. Njei B, McCarty TR, Laine L. Optimal timing for hepatitis C therapy in US patients eligible for liver transplantation: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 1090-101.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017; 66: 153-94.
5. Pianko S, Flamm SL, Shiffman ML, et al. Sofosbuvir plus velpatasvir combination therapy for treatment-experienced patients with genotype 1 or 3 hepatitis C virus infection. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 163: 809-17.
6. Foster GR, Pianko S, Brown A, et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology* 2015; 149: 1462-70.
7. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology* 2015; 61: 769-75.
8. European Association for Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63: 199-236.
9. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: a European study. *J Hepatol* 2016; 65: 524-31.
10. Nault JC, Colombo M. Hepatocellular carcinoma and direct acting antiviral treatments: controversy after the revolution. *J Hepatol* 2016; 65: 663-5.
11. First MR, Dhadda S, Croy R, et al. New-onset diabetes after transplantation (NODAT): an evaluation of definitions in clinical trials. *Transplantation* 2013; 96: 58-64.
12. Laryea M, Watt KD, Molinari M, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl* 2007; 13: 1109-14.
13. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. *Liver Transpl* 2002; 8: 708-13.
14. Hanouneh IA, Feldstein AE, McCullough AJ, et al. The significance of metabolic syndrome in the setting of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14: 1287-93.
15. Li Z, Sun F, Hu Z, et al. New-onset diabetes mellitus in liver transplant recipients with hepatitis C: analysis of the national database. *Transplant Proc* 2016; 48: 138-44.
16. Vanni E, Bugianesi E, Saracco G. Treatment of type 2 diabetes mellitus by viral eradication in chronic hepatitis C: myth or reality? *Dig Liver Dis* 2016; 48: 105-11.

PRACA POGLĄDOWA

Ryzyko reaktywacji i zaostrzenia HBV w przebiegu leczenia zapalenia wątroby typu C

The risk of hepatitis B virus-infection reactivation and exacerbation during chronic hepatitis C therapy

Jerzy Jaroszewicz, Maciej Piasecki

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych i Hepatologii
w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. med. Jerzy Jaroszewicz, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych i Hepatologii w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny, al. Legionów 49, 41-902 Bytom, faks: +48 32 281 92 45, e-mail: jjaroszewicz@sum.edu.pl

STRESZCZENIE

Ze względu na znaczne rozpowszechnienie oraz wspólne drogi zakażenia współwystępowanie wirusa zapalenia wątroby typu B i typu C (HBV/HCV) jest jednym z częściej obserwowanych w zakresie wirusów hepatotropowych. Ponadto u współzakażonych HBV/HCV dwukrotnie częściej występuje marskość wątroby i ponad czterokrotnie jej niewydolność w porównaniu z monoinfekcją HBV. Chorzy wymagają często priorytetowego leczenia przeciwwirusowego. Jednak z powodu skomplikowanego profilu interakcji wirusowych po eliminacji zakażenia dominującego (zwykle HCV) może dochodzić do nawrotu replikacji drugiego z nich, co prowadzi do zapalenia, a nawet niewydolności wątroby. W ostatnich latach do powszechnego użycia weszły terapie anty-HCV oparte na lekach działających bezpośrednio przeciwwirusowo (DAA), które charakteryzują się istotnie szybszym obniżaniem wirēmii HCV w porównaniu z terapią interferonem. W ostatnich miesiącach opisano kilkadziesiąt przypadków reaktywacji HBV w trakcie leczenia DAA, w niektórych przypadkach prowadzące do niewydolności wątroby. W niniejszej pracy podsumowano dostępne dane dotyczące czynników ryzyka oraz sposobów zapobiegania reaktywacji HBV w czasie leczenia DAA.

SŁOWA KLUCZOWE: wirus zapalenia wątroby typu B, wirus zapalenia wątroby typu C, reaktywacja, interakcje wirusowe, koinfekcja.

ABSTRACT

Due to the worldwide distribution and common routes of infection hepatitis B virus and hepatitis C virus (HBV/HCV) is leading co-infection among viral hepatitis. Patients infected with HBV and HCV show twofold higher prevalence of liver cirrhosis and fourfold of liver insufficiency. Therefore, patients with HBV/HCV coinfection often require urgent antiviral therapy. However due to the complex spectrum of viral interaction, after elimination of dominant virus (usually HCV) reactivation of second may occur, leading not only to liver damage but also to its failure. Typical feature of direct acting antiviral (DAA) against HCV is rapid suppression of HCV-RNA, which might induce imbalance in coinfection stability. Indeed, in the last few months numerous cases of HBV-reactivation during DAA therapy has been described. Current article summarizes available literature on this subject as well as suggests preventive measures against reactivation of HBV in patients treated with DAA.

KEY WORDS: hepatitis B virus, hepatitis C virus, reactivation, viral interactions, co-infection.

ZNACZENIE WSPÓŁWYSTĘPOWANIA (KOINFEKЦИИ) WIRUSA ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B I C (HBV/HCV)

Ze względu na znaczne rozpowszechnienie oraz wspólne drogi zakażenia współwystępowanie (koinfekcja) wirusa zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) i typu C (*hepatitis C virus* – HCV) (HBV/

HCV) jest jednym z częściej obserwowanych w zakresie wirusów hepatotropowych. Szacuje się, że u ok. 17 milionów osób na świecie występuje równocześnie HBsAg oraz anty-HCV. Światowe dane epidemiologiczne wskazują, że u 10–15% pacjentów z obecnością HBsAg wykryto przeciwciała anty-HCV, natomiast u 2–10% pacjentów anty-HCV-dodatnich stwierdzo-

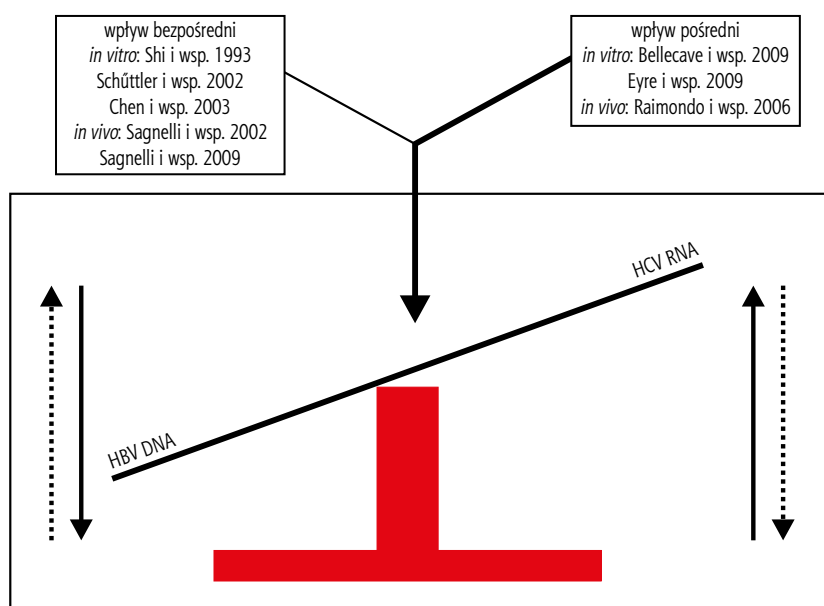
no HBsAg. Rozważania epidemiologiczne komplikuje nie tylko duża zmienność geograficzna koinfekcji (np. Egipt do 16%), lecz także fakt, że w kwestii reaktywacji HBV również chorzy z obecnością przeciwciał anti-HBc IgG powinni być traktowani jako zakażeni HBV [1]. Częstość występowania anti-HBc IgG w Polsce szacuje się na 20–40%. Badania dotyczące czynników ryzyka wystąpienia koinfekcji HBV/HCV różnią się w poszczególnych regionach świata. Przykładowo w badaniu włoskim wiek powyżej 42 lat, dożylnie stosowanie narkotyków oraz przetoczenia krwi w wywiadzie były niezależnymi predyktorami współwystępowania HBsAg i anti-HCV. Dane ze Stanów Zjednoczonych wskazują jednak, że wiek poniżej 40 lat, pochodzenie azjatyckie, stosowanie narkotyków dożylnych oraz większa liczba partnerów seksualnych częściej wiązały się z koinfekcją HBV/HCV [1]. Różnice te prawdopodobnie wynikają z dominacji różnych dróg zakażenia w poszczególnych regionach świata. Nieliczne badania dotyczące współwystępowania HBV/HCV w Polsce wskazują na częstość występowania przeciwciał anti-HBc IgG u osób zakażonych HCV od 39% w badaniach populacyjnych do 75% u hemofilików. W tej grupie osób częstość występowania HBsAg wynosiła 10% [2–4].

Chorzy zakażeni jednocześnie HBV oraz HCV wykazują szybszą progresję choroby wątroby. W badaniach przekrojowych u współzakażonych HBV/HCV dwukrotnie częściej występowała marskość wątroby i ponad czterokrotnie jej niewydolność w porównaniu z osobami z monoinfekcją HBV [5]. Dlatego należy podjąć się jak najszybszego leczenia takich chorych. Powstają jednak dylematy, które zakażenie leczyć

w pierwszej kolejności i jaki jest optymalny schemat terapeutyczny. W rozważaniach tych istotne znaczenie powinno zajmować ustalenie charakteru interakcji wirusowej, zwłaszcza tego, który wirus wykazuje dominującą replikację.

INTERAKCJE POMIĘDZY WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B A WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Pierwotnym miejscem replikacji zarówno HBV, jak i HCV jest komórka wątrobowa, dlatego naturalny jest wzajemny wpływ tych infekcji, a nawet konkurencja. Pracę, która najdokładniej badała spektrum profili wirusologicznych u chorych współzakażonych HBV/HCV, opublikowali Raimondo i wsp. [5]. Poddali analizie prospektywnej 103 chorych z koinfekcją HBV/HCV nieotrzymujących leczenia przeciwwirusowego, a replikację wirusów oznaczali co 2 miesiące. Stwierdzono, że u 49% przeważała replikacja HCV, natomiast wiremii HBV była stłumiona, a jedynie u 15% to zakażenie HBV odgrywało istotną rolę. Klinicznie można więc stwierdzić, że zakażenie HCV jest u większości chorych dominujące. Natura tej interakcji jest niezbadana, a liczne przesłanki z badań *in-vitro* sugerują zarówno wzajemny bezpośredni wpływ wirusów, jak i pośredni przez modulację odporności (ryc. 1). Zdecydowanie warto zacytować pracę Bellecave i wsp., w której autorzy stworzyli stabilną linię komórek Huh-7, którą można było zakazić HBV oraz replikonem HCV [6]. Stwierdzono, że HBV i HCV mogą namnażać się w tej samej komórce bez cech bezpośredniego wpływu na siebie, a hamowanie jednego z wirusów nie wpły-



RYCINA 1. Interakcja pomiędzy wirusami B i C zapalenia wątroby (Schüttler i wsp. J Hepatol 2002, Chen i wsp. J Biol Chem 2003, Sagnelli i wsp. J Hepatol 2002, Sagnelli i wsp. Hepatology 2009, Bellecave i wsp. Hepatology 2009, Eyre i wsp. J Hepatol 2009, Raimondo i wsp. J Hepatol 2006)

wa na replikację lub ekspresję białek drugiego. Badanie to wskazuje, że przewaga jednego lub drugiego wirusa wynika z modulowania odpowiedzi immunologicznej przez HBV lub HCV. Tezę tę potwierdzają badania własne obejmujące 85 chorych z koinfekcją HBV/HCV [7]. Podobnie stwierdzono, że zakażenie HCV domino wało w większości przypadków (47%). Ponadto chorzy z przewagą HCV mieli nie tylko mniejsze stężenie antygenu HBs (co wskazuje na kontrolę zakażenia HBV), lecz także większe stężenia CXCL-10 (IP-10) – cytokiny związanej z aktywacją immunologiczną (wykładnik endogennej odpowiedzi interferonu). Można więc spekulować, że HCV poprzez pobudzenie syntezy białka indukowanego przez interferon (*interferon inducible protein* – IP-10) przez komórki układu immunologicznego (np. monocyty) u części współzakażonych hamuje replikację oraz syntezę białek HBV. Ma to istotne znaczenie kliniczne, ponieważ w wyniku leczenia przeciwwirusowego skierowanego przeciwko HCV może dochodzić do odwrócenia tego nawrotu lub znacznego wzrostu replikacji HBV oraz klinicznie jawnych reaktywacji, włącznie z wystąpieniem niewydolności wątroby.

REAKTYWACJA ORAZ ZAOSTRZENIE ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B W CZASIE LECZENIA ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Doniesienia naukowe wskazywały, że już w erze terapii opartych na pegylowanym interferonie α (PEG-IFN- α) obserwowano nawroty HBV po skutecznym leczeniu zakażenia HCV. W pracy pochodzącej z ośrodka w Hanowerze 11 chorych ze współistnieniem HBV/HCV po skutecznym leczeniu PEG-IFN- α z rybawiryną (RBV) poddano obserwacji długoterminowej wynoszącej średnio 29 miesięcy [8]. U 4 spośród badanych w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia stwierdzano obecność HBV-DNA pomimo jego niewykrycia przed terapią, przy czym u 2 z nich HBV-DNA przekroczyło stężenie 10^6 IU/ml. W jednym przypadku reaktywację wykryto aż w 36. miesiącu po zakończeniu leczenia. Niektóre prace sugerują, że takie reaktywacje mogą prowadzić do eliminacji HBsAg. W badaniu Yu i wsp. [9] w pięcioletniej obserwacji po zakończeniu leczenia PEG-IFN + RBV u chorych z koinfekcją HBV/HCV odsetek utraty HBsAg sięgał aż 30%. W ostatnich latach do powszechnego użycia weszły terapie anty-HCV oparte na lekach działających bezpośrednio przeciwwirusowo (*direct acting antivirals* – DAA). W porównaniu z leczeniem PEG-IFN + RBV schematy te charakteryzują się istotnie szybszym obniżaniem wirerii HCV. W badaniu AMBER po zastosowaniu połączenia leków ombitaswir/paritaprewir/rytonawir i dasabuwir (OBV/

PTV/r + DSV) w ramach rutynowej praktyki klinicznej HCV-RNA po 24 godzinach leczenia było niewykrywalne u 17%, natomiast po 7 dniach u 1/3 leczonych. Można się więc spodziewać, że głęboka redukcja wirerii HCV wywołana przez DAA będzie miała istotny wpływ na replikację HBV u chorych z koinfekcją.

W październiku 2016 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków wydała ostrzeżenie o możliwości wystąpienia reaktywacji HBV w czasie leczenia DAA na podstawie 29 przypadków [10]. Reaktywacje zgłaszano w latach 2013–2016 – w 13 przypadkach dotyczyły chorych HBsAg-dodatnich, w 4 chorych HBsAg-ujemnych, a w 12 wyjściowy status zakażenia HBV był nieznany. W 16 (55%) spośród 29 zgłoszonych reaktywacji wyjściowe HBV-DNA było niewykrywalne, a do jego wzrostu dochodziło pomiędzy 4. a 8. tygodniem od rozpoczęcia leczenia DAA (średnio po 53 dniach). Wydanie ostrzeżenia wiązało się przede wszystkim z poważnymi skutkami zdrowotnymi reaktywacji. Spośród 29 chorych, u których rozpoznano reaktywację HBV, 2 zmarło, 1 przeżył transplantację wątroby, a 6 hospitalizowano. Oczywiście trudno jest na podstawie tak niejednorodnej grupy chorych wyciągać wnioski co do czynników ryzyka reaktywacji. W ostatnich miesiącach opublikowano jednak wyniki kilku dalszych badań przekrojowych i prospektywnych.

W badaniu przekrojowym przeprowadzonym w populacji chińskiej spośród 327 chorych otrzymujących DAA 10 miało HBsAg-dodatni, a 124 cechy utajonego zakażenia HBV (HBsAg-, anty-HBc+). U 10 chorych stwierdzono cechy uszkodzenia wątroby, z czego u 3 w przebiegu reaktywacji zakażenia HBV, a u 1 była ona powikłana niewydolnością wątroby. Reaktywacje stwierdzono tylko u chorych z HBsAg(+) [11]. W kolejnym doniesieniu pochodzącym z Azji obserwacji prospektywnej poddano 93 chorych, z których 12 miało wykrywalny HBsAg, 46 anty-HBc(+) i anty-HBs(-), a 35 anty-HBc(+) i anty-HBs(+) [12]. Stwierdzono tylko 2 przypadki reaktywacji u chorych HBsAg-dodatnich, przy czym reaktywacje te były tylko wirusologiczne, bez towarzyszącego im wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT). W pracy pochodzącej z Hiszpanii Londoño i wsp. [13] objęły szczegółową obserwacją 349 chorych otrzymujących DAA, z czego 5 miało wykrywalny HBsAg, a 64 przeciwciała anty-HBc. Stwierdzono 4 przypadki reaktywacji, 3 u chorych HBsAg-dodatnich, 1 u chorego HBsAg-ujemnego i anty-HBc-dodatniego, jednak tylko u 1 chorego obserwowano nieznaczny wzrost aktywności AlAT (51 U/l), bez cech niewydolności wątroby.

W ostatnich miesiącach przeprowadzono również szczegółową metaanalizę przypadków reaktywacji zakażenia HBV u pacjentów leczonych z powodu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C [14]. Dane

wskazują, że do reaktywacji zakażenia HBV dochodzi równie często w trakcie stosowania terapii opartych na interferonie, jak również terapii DAA, jednak w tym drugim przypadku wzrost wirerii HBV występował już w 4.–12. tygodniu leczenia, podczas gdy w przypadku terapii interferonowych reaktywacje obserwowano zwykle w ostatnich tygodniach leczenia lub po jego zakończeniu. Do znaczącego wzrostu wirerii HBV dochodziło zarówno przy wykrywalnym, jak i niewykrywalnym w surowicy HBsAg, ale w tym drugim przypadku prawdopodobieństwo reaktywacji jawnej klinicznie było mniejsze. Stwierdzono, że reaktywacje HBV nie miały wpływu na końcowy efekt leczenia zakażenia HCV (SVR).

Podsumowując – aktualny stan wiedzy nie pozwala na ustalenie, czy istnieje związek pomiędzy ryzykiem reaktywacji a genotypem HCV, stosowanym schematem terapeutycznym czy też stopniem upośledzenia odporności. Wydaje się, że jawne klinicznie reaktywacje dotyczą przede wszystkim chorych z obecnością HBsAg, a ryzyko u pacjentów z HBsAg(–) oraz obecnością przeciwciał anti-HBc IgG jest niewielkie. Można się jednak spodziewać, że w przypadku leczenia chorych z deficytami odporności (np. po przeszczepach narządowych) znaczenie reaktywacji będzie wzrastało. Ze względu na zagrożenie jawną klinicznie reaktywacją HBV oraz możliwością wystąpienia niewydolności wątroby w przebiegu stosowania DAA wiele towarzystw naukowych wydało zalecenia. Również Polska Grupa Ekspertów HBV uwzględniła to zagadnienie w zaleceniach terapeutycznych na rok 2017. Zalecenia te wskazują, że konieczne jest oznaczenie HBsAg oraz anti-HBc IgG (*total*) przed rozpoczęciem stosowania DAA, a w przypadku stwierdzenia wyników pozytywnych również oznaczenie HBV-DNA. Jeżeli HBV-DNA jest wykrywalne, zaleca się wdrożenie leczenia przeciwwirusowego HBV (entekawirem lub tenofowirem) miesiąc przed planowanym rozpoczęciem terapii DAA. Gdy HBV-DNA jest niewykrywalne, a stwierdza się serologiczne wskaźniki zakażenia HBV, zaleca się regularne monitorowanie ALAT w odstępach 2–4-tygodniowych. W przypadku braku obniżania się aktywności ALAT w pierwszych 4 tygodniach, zwłaszcza w przypadku jego wzrostu, należy pilnie oznaczyć HBV-DNA i nie czekając na jego wynik, włączyć równoległe do terapii DAA leczenie analogiem nukleozydowym lub nukleotydom. Trzeba również pamiętać o konieczności szczepienia przeciwko HBV osób bez serologicznych cech zakażenia tym wirusem.

KONFLIKT INTERESÓW

Jerzy Jaroszewicz – wykłady dla: AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck, Roche; komi-

tety doradcze: AbbVie, Gilead. Maciej Piasecki – brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 221-8.
2. Chlabicz S, Grzeszczuk A. Prevalence of hepatitis B markers in patients with hepatitis C infection in north-eastern Poland: risk factors and vaccine use. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 267-70.
3. Kucharska M, Inglot M, Szymczak A, et al. Co-infection of the hepatitis C virus with other blood-borne and hepatotropic viruses among hemophilia patients in Poland. *Hepat Mon* 2016; 16: e35658.
4. Fong TL, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, et al. The significance of antibody to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1991; 14: 64-7.
5. Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, et al. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfected patients. *Hepatology* 2006; 43: 100-7.
6. Bellecave P, Gouttenoire J, Gajer M, et al. Hepatitis B and C virus coinfection: a novel model system reveals the absence of direct viral interference. *Hepatology* 2009; 50: 46-55.
7. Wiegand SB, Jaroszewicz J, Potthoff A, et al. Dominance of hepatitis C virus (HCV) is associated with lower quantitative hepatitis B surface antigen and higher serum interferon-gamma-induced protein 10 levels in HBV/HCV-coinfected patients. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 710.e1-9.
8. Potthoff A, Berg T, Wedemeyer H. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon- α 2b and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 1487-90.
9. Yu ML, Lee CM, Chen CL, et al. Sustained hepatitis C virus clearance and increased hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with dual chronic hepatitis C and B during posttreatment follow-up. *Hepatology* 2013; 57: 2135-42.
10. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about the risk of hepatitis B reactivating in some patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm522932.htm>
11. Wang C, Ji D, Chen J, et al. Hepatitis due to reactivation of hepatitis B virus in endemic areas among patients with hepatitis C treated with direct-acting antiviral agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 132-6.
12. Chen-Hua L, Chun-Jen L, Tung-Hung S, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving interferon-free direct acting antiviral agents for chronic hepatitis C virus infection. *Open Forum Infect Dis* 2017; DOI: 10.1093/ofid/ofx028 [Epub ahead of print].
13. Londoño MC, Lens S, Mariño Z, et al. Hepatitis B reactivation in patients with chronic hepatitis C undergoing anti-viral therapy with an interferon-free regimen. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 1156-61.
14. Chen G, Wang C, Chen J, et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017; doi: 10.1002/hep.29109. [Epub ahead of print].

PRACA POGLĄDOWA

Zastosowanie heparyn w chorobach wątroby

Heparins in liver diseases

Krzysztof Jankowski, Piotr Pruszczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum
Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej,
Warszawski Uniwersytet Medyczny**ADRES DO KORESPONDENCJI:** Krzysztof Jankowski, Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa, e-mail: krzysztofjankowski@hotmail.com**STRESZCZENIE**

Zaburzenia krzepnięcia są dobrze potwierdzonym skutkiem niewydolności wątroby. Przez wiele lat istniało przekonanie, że podwyższona wartość wskaźnika INR, małopłytkowość i dysfunkcja płytek krwi stwierdzone u pacjentów z marskością wątroby wystarczająco chronią przed powikłaniami zakrzepowymi, mówiono wręcz o „autoantykoagulacji”. U pacjentów z marskością wątroby wraz z narastaniem niewydolności narządu obserwuje się wzrost częstości występowania zakrzepicy w żyłę wrotnej i żyłach trzewnych, ale choroba wątroby może także stanowić czynnik podwyższonego ryzyka rozwoju zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych i zatorowości płucnej. Autorzy przedstawili aktualny stan wiedzy dotyczącej epidemiologii oraz czynników ryzyka wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z chorobami wątroby, a następnie omówili problem leczenia heparynami osób z niewydolnością wątroby.

SŁOWA KLUCZOWE: czynniki ryzyka, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zatorowość płucna, zakrzepica żyły wrotnej, heparyna drobnocząsteczkowa.**ABSTRACT**

Coagulation disorders are well documented consequences of liver failure. For many years there was a belief that the increased value of INR, together with thrombocytopenia and platelet dysfunction present in cirrhotic patients sufficiently protected from thrombotic complications, it was even said about “auto-anticoagulation”. In patients with liver cirrhosis, simultaneously with the progression of liver failure, increase in the incidence of thrombosis in the portal and splanchnic veins is observed, but liver diseases may also be the reason of increased risk of deep vein thrombosis of the lower limbs and pulmonary embolism. Authors present the current knowledge of epidemiology and risk factors for venous thromboembolism in patients with liver diseases and then discuss the problem of the use of heparins in patients with liver failure.

KEY WORDS: risk factors, venous thromboembolism, pulmonary embolism, portal vein thrombosis, low molecular weight heparin.

Związek pomiędzy chorobami wątroby i zaburzeniami krzepnięcia jest powszechnie znany. Zaburzenia krzepnięcia są dobrze potwierdzonym następstwem niewydolności wątroby. Istnieje jednak coraz więcej dowodów, że włóknienie aktywuje procesy prozakrzepowe, a z kolei aktywacja kaskady krzepnięcia generuje przewlekłe uszkodzenie wątroby. Zaawansowane włóknienie wątroby powoduje zmniejszenie stężenia większości czynników krzepnięcia (II, VII, IX, X i XI), z wyjątkiem czynnika von Willebranda i czynnika VIII. Skutkiem jest wydłużony czas protrombiny (PT) oraz zwiększona wartość międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (*international normalized ratio* –

INR). Przez wiele lat istniało przekonanie, że podwyższona wartość wskaźnika INR, małopłytkowość i dysfunkcja płytek krwi obecne u pacjentów z marskością wątroby wystarczająco chronią przed powikłaniami zakrzepowymi; mówiono wręcz o „autoantykoagulacji”. Dziś wiadomo, że choroba wątroby może także stanowić czynnik zwiększający ryzyko rozwoju żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ), w tym zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP). Wiąże się to ze zmniejszeniem syntezy w marskiej wątrobie czynników przeciwzakrzepowych, takich jak białko C, antytrombina, białko S, oraz zwiększoną produkcją czynnika VIII i czynnika von Willebranda, co prowadzi

do wzmożonej produkcji trombiny. W zaawansowanej marskości wątroby dochodzi do zmniejszenia stężenia magazynowanego w wątrobie kwasu foliowego, a z powodu dysfunkcji wątroby do wytworzenia mniejszej ilości aktywnych metabolitów, a także do wtórnej hiperhomocysteinemii, która jest uznanym czynnikiem prozakrzepowym [1–4].

Równowaga pomiędzy zaburzeniami krzepliwości i gotowością prozakrzepową u chorych z marskością wątroby jest niestabilna. Różne sytuacje kliniczne, np. z pozoru błahie infekcje, mogą doprowadzić nawet w ciągu kilku godzin do jej zaburzenia.

Licinio i wsp. zwracają uwagę na niewielką przydatność INR stosowanego powszechnie do oceny aktywności układu krzepnięcia jako predyktora ryzyka krwawienia [5].

Sugeruje się, że powikłania krwotoczne są raczej spowodowane hemodynamicznymi i mechanicznymi zmianami związanymi z nadciśnieniem wrotnym, wielkością żyłaków, zmianami śluzówkowymi w żołądku [6].

U pacjentów z marskością wątroby wraz z narastaniem niewydolności narządu obserwuje się wzrost częstości występowania zakrzepicy w żyłach wrotnej i żyłach trzewnych, ocenianej przez różnych autorów na 1–25% (ten ostatni odsetek dotyczy chorych będących na aktywnej liście do przeszczepienia wątroby – LTx). Zakrzepicę żyły wrotnej (ZŻW) stwierdzano aż w 70% eksplantowanych w czasie transplantacji wątroby. Jednocześnie zwiększa się także częstość występowania ZŻG oraz ZP [7–9].

Zakrzepica żyły wrotnej jest najczęstszym powikłaniem zakrzepowym u chorych z marskością wątroby, zwłaszcza u osób ze zdekompenowaną marskością (8–25%) w porównaniu z chorymi z marskością wyrównaną (ok. 1%). Często występuje u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym, ale u chorych z marskością i bez nowotworu wątroby stwierdza się ją nawet w ok. 15% przypadków [10, 11].

Podobnie jak w przypadku zakrzepicy w innych obszarach naczyniowych, także w przypadku zakrzepicy żył trzewnych ważne jest określenie czynników ryzyka w celu ich ewentualnej modyfikacji. W populacji ogólnej za czynnik ryzyka wystąpienia ZŻW uznano operacje brzuszne oraz procesy zapalne toczące się w obrębie jamy brzusznej. Takich czynników ryzyka nie ustalono dla chorych z marskością wątroby. Sugerowano, że u tych osób wrodzone trombofilie, w tym mutacje genu protrombiny G20210A oraz czynnika V Leiden G1691A, mogą być czynnikiem ryzyka rozwoju ZŻW. W niedawno opublikowanej pracy opartej na dużej grupie 1234 chorych z marskością wątroby Nery i wsp. nie potwierdzili tej sugestii. Autorzy stwierdzili, że niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia ZŻW

były żyłaki przełyku, wydłużenie PT, ale nie była nim progresja choroby przed wystąpieniem ZŻW. Z kolei progresja ZŻW była niezależnie związana z wiekiem (HR = 1,55; 95% CI: 1,11–2,17), indeksem masy ciała (*body mass index* – BMI; HR = 1,40; 95% CI: 1,01–1,95), czasem protrombinowym (HR = 0,79; 95% CI: 0,70–0,90), stężeniem albumin (HR = 0,97; 95% CI: 0,94–0,99) oraz żyłakami przełyku (HR = 1,70; 95% CI: 1,21–2,38). Wystąpienie ZŻW wiązało się ze stopniem nasilenia choroby wątroby, ale nie wynikało bezpośrednio z jej progresji. Rozważano także wpływ często stosowanych w profilaktyce krwawień z żyłaków przełyku nieselektywnych β -adrenolityków na wystąpienie ZŻW w mechanizmie zmniejszenia przepływu w żyłach wrotnej, ale nie został on potwierdzony [12, 13].

Zakrzepica żyły wrotnej bardzo często ma przebieg bezobjawowy. W wielu przypadkach objawia się jednak w postaci gwałtownie narastającego wodobrzucha opornego na leczenie diuretykami lub krwawienia z żyłaków przełyku. U chorych z marskością wątroby w wyniku wystąpienia ZŻW ryzyko krwawienia z żyłaków przełyku zwiększa się nawet stukrotnie. Ponadto ZŻW utrudnia skuteczne postępowanie w profilaktyce krwotoków z żyłaków przełyku [14].

Skutkiem ZŻW może być progresja procesu zakrzepowego na żyły śledzionowe i krezkowe, a także zawał śledziony lub jelit. Powikłaniem zakrzepicy jest pełna okluzja żyły wrotnej, śledzionowej i/lub żył krezkowych, co stanowi zagrożenie życia pacjenta, a także ogromne wyzwanie dla chirurga wykonującego przeszczepienie wątroby. Okazuje się także przyczyną zwiększonej śmiertelności w okresie po transplantacji.

Leczenie przeciwzakrzepowe ZŻW u chorych bez marskości wątroby jest uważane za skuteczne i bezpieczne. U chorych z marskością wątroby taka terapia jest traktowana jako czynnik wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych.

W ZŻW często (nawet do 47% przypadków) obserwuje się samoistną rezolucję zmian zakrzepowych. Jednak leczenie przeciwkrzepliwe jest dużo bardziej efektywne, a także poprawia rokowanie. Terapia przeciwkrzepliwa koniecznie musi trwać co najmniej 6 miesięcy. U chorych wpisanych na tzw. aktywną listę do transplantacji skuteczne leczenie ZŻW za pomocą heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) istotnie poprawia przeżywalność w ciągu 2 lat po zabiegu [10, 15–17].

W szeroko cytowanej pracy Villa i wsp. wykazali skuteczność enoksaparyny w profilaktyce ZŻW u chorych z zaawansowaną marskością wątroby (klasa B i C w skali Childa-Pugha) podczas 12-miesięcznego stosowania. Nie stwierdzono przypadków ZŻW w grupie osób otrzymujących enoksaparynę, podczas gdy zarejestrowano 16,7% przypadków ZŻW w grupie kontrol-

nej. W kolejnych 12 miesiącach obserwacji odległej, po zaprzestaniu podawania HDCz liczba epizodów ZŻW była podobna u pacjentów otrzymujących heparynę i w grupie kontrolnej. Postępowanie okazało się w pełni bezpieczne – u chorych otrzymujących enoksaparynę nie obserwowano epizodów krwawienia, wystąpił jeden przypadek małopłytkowości poheparynowej (*heparin-induced thrombocytopenia* – HIT). W czasie stosowania tego leku stwierdzono także istotnie mniej epizodów dekompensacji marskości wątroby. Korzystny wpływ enoksaparyny tłumaczony jest antagonizmem w stosunku do czynnika Xa, który aktywuje komórki gwiaździste wątroby odpowiedzialne za odkładanie się włókniaka, nasilając włóknienie [18].

Ponadto podczas podawania enoksaparyny stwierdzono istotne zmniejszenie częstości występowania infekcji bakteryjnych, w tym spontanicznego zapalenia otrzewnej, co wiązano ze zdolnością tej heparyny do zmniejszania przepuszczalności jelit i translokacji bakteryjnej poprzez blokowanie powstawania zakrzepów w mikrokrążeniu. Taki wpływ enoksaparyny na mikrokrążenie może zmniejszać nadciśnienie wrotne u osób z marskością wątroby [19]. Autorom niniejszego opracowania nie są znane doniesienia dotyczące zastosowania w profilaktyce ZŻW innych niż enoksaparyna HDCz dostępnych w Polsce.

Prace na temat zastosowania leków przeciwkrzepliwych, w tym heparyn, w leczeniu ZŻW niezwiązanej z chorobą nowotworową są nieliczne, w większości retrospektywne i oparte na małych, liczących do kilkudziesięciu chorych grupach. Terapie oceniono jako stosunkowo skuteczne i bezpieczne. W grupie badanych przez Amitrano i wsp. pełną lub częściową rekanalizację uzyskano u 83,3% chorych, a Delgado i wsp. donieśli o 60-procentowej skuteczności. Liczba powikłań krwotocznych nie przekroczyła 5%, nawet u chorych z zaawansowaną marskością wątroby (stwierdzono epizody krwawienia z żyłaków przełyku). Zwraca się jednak uwagę, że w większości badań warunkiem włączenia terapii przeciwkrzepliwiej było poprzedzające opaskowanie żyłaków. Większe ryzyko krwawienia stwierdzono u chorych z liczbą płytek poniżej 50 000/1 mm³. U takich chorych proponuje się redukcję dawki HDCz o 40%. U chorych, u których ZŻW występuje pomimo prowadzonej antykoagulacji, należy rozważyć zastosowanie przeszzyjnego wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-układowego (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt* – TIPSS) [15–17].

Nawrót zakrzepicy po pełnej rekanalizacji opisano w ok. 40% przypadków po zaprzestaniu leczenia, dlatego terapia przeciwkrzepliwą powinna być kontynuowana co najmniej kilka miesięcy dłużej niż typowa 6-miesięczna terapia lub nawet do czasu przeszczepienia wątroby [17].

Podejrzuwa się, że chorzy z marskością wątroby są bardziej wrażliwi na heparynę niefrakcjonowaną, co powoduje częstsze zmniejszenie się stężenia hemoglobiny w wyniku krwawień i redukcję liczby płytek jako objaw HIT u leczonych nią pacjentów [20, 21].

Częstość występowania zakrzepicy żyłnej w łóżysku pozatrzewnym, głównie ZŻG kończyn dolnych, u chorych hospitalizowanych z powodu marskości wątroby wynosi 0,5–6,3%. Dla porównania ZŻG u osób bez marskości wątroby rozpoznaje się w 0,5–0,9% przypadków. Częstość występowania przypadków zakrzepicy żyłnej wzrasta wraz z ciężkością choroby określaną w klasyfikacji Childa-Pugha [22–25].

Dowodów na zwiększone ryzyko rozwoju zakrzepicy, niezależne od ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych, dostarczyły duże badania rejestrowe. Søgaard i wsp. poddali analizie dane pochodzące z olbrzymiego rejestru duńskiego (*the Danish National Registry*) z lat 1980–2005. Autorzy wyodrębnili grupę 99 444 chorych z ŻChZZ (w tym 53 514 osób z ZŻG i 45 930 chorych z ZP), dla których kontrolę stanowiło 496 872 chorych bez ŻChZZ, dobranych pod względem płci i wieku w proporcji 1 : 5. Ryzyko względne ŻChZZ u chorych z marskością wątroby okazało się większe niż ryzyko względne w populacji ogólnej (RR = 1,74, 95% CI: 1,54–1,95) i było jeszcze wyższe, gdy analizowano występowanie samoistnego epizodu ŻChZZ (wykluczono chorych z czynnym procesem nowotworowym, po operacjach i urazach) (RR = 2,06, 95% CI: 1,79–2,38) [8].

Ciekawe informacje przynosi także analiza Ng i wsp. z Tajwanu. Chociaż częstość występowania ŻChZZ w krajach azjatyckich jest oceniana jako niższa niż w Europie, to ze względu na wielkość badanej grupy wyniki tego badania są warte omówienia. Analizę oparto na danych z bazy *National Health Insurance* z lat 2007–2010. Wśród 757 940 osób znajdujących się w bazie zidentyfikowano 2223 chorych z marskością wątroby, których zestawiono z 22 230 chorymi bez marskości (w proporcji 1 : 10). Ryzyko wystąpienia ŻChZZ okazało się istotnie wyższe u chorych z marskością wątroby (HR = 1,71, 95% CI: 1,05–2,78, $p = 0,031$), szczególnie było to widoczne u chorych w zaawansowanym stadium marskości wątroby (HR = 4,36, 95% CI: 1,36–14,01, $p < 0,001$). Według autorów wyniki analizy wykazały brak mechanizmu „autoantykoagulacji” u chorych z marskością wątroby, a ryzyko wystąpienia ŻChZZ wzrasta ze stopniem zaawansowania choroby. Sugerują, że dobrą strategią zapobiegania ŻChZZ jest agresywna kontrola ciężkości marskości wątroby [26].

Wu i Nguyen w wieloczynnikowej analizie opartej na danych pochodzących z rejestru amerykańskiego *Nationwide Inpatient Sample* wykazali, że swoistą granicą dla ryzyka wystąpienia ŻChZZ u chorych

z marskością wątroby jest wiek 45 lat. U młodszych pacjentów (w wieku < 45 lat) ryzyko było większe niż w grupie osób bez marskości wątroby (OR = 1,23; 95% CI: 1,04–1,46; OR = 1,39; 95% CI: 1,15–1,69, odpowiednio w podgrupie ze skompensowaną marskością i ze zdekompensowaną marskością wątroby). U chorych w wieku powyżej 45 lat ryzyko wystąpienia ŻChZZ było nieco mniejsze niż u chorych bez marskości wątroby (podano odpowiednio dla skompensowanej i zdekompensowanej marskości: OR = 0,90, 95% CI: 0,85–0,95 i OR = 0,97, 95% CI: 0,91–1,04). Jednocześnie wystąpienie epizodu ŻChZZ wiązało się ze wzrostem śmiertelności (OR = 2,16, 95% CI: 1,96–2,38 i OR = 1,66, 95% CI: 1,47–1,87 odpowiednio dla skompensowanej i zdekompensowanej fazy choroby). Autorzy uważają, że u chorych z marskością wątroby w wieku poniżej 45 lat należy rozważyć stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej w przypadku hospitalizacji [27].

Liczni autorzy próbowali wyodrębnić czynniki ryzyka wystąpienia ŻChZZ u chorych z marskością wątroby. Bez wątplenia na liście czynników ryzyka znajdują się klasyczne czynniki ryzyka rozwoju ŻChZZ,

TABELA 1. Skala padewska oceny ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u chorych hospitalizowanych, zalecana do stosowania u pacjentów z chorobami wątroby (na podstawie Circulation 2004; 110: 874-9)

Czynnik ryzyka	Punkty
czynna choroba nowotworowa (chorzy z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych lub z przerzutami odległymi, którzy otrzymali chemioterapię lub radioterapię w ciągu ostatnich 6 miesięcy)	3
przebyta ŻChZZ (poza zakrzepicą żył powierzchownych)	3
unieruchomienie (przewidywana konieczność przebywania w łóżku z możliwością korzystania z toalety przez \geq 3 dni)	3
rozpoznana trombofilia: – niedobór antytrombiny – niedobór białka C – niedobór białka S – czynnik V Leiden – mutacja G20210A genu protrombiny – zespół antyfosfolipidowy	3
niedawny (\leq 1 miesiąca) uraz lub zabieg chirurgiczny	2
wiek \geq 70 lat	1
niewydolność serca lub niewydolność oddechowa	1
świeży zawał serca lub udar niedokrwiniowy mózgu	1
ostre zakażenie lub choroba reumatologiczna	1
otyłość (BMI \geq 30 kg/m ²)	1
leczenie hormonalne	1
interpretacja: \geq 4 punktów – duże ryzyko ŻChZZ	

ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, BMI – wskaźnik masy ciała.

takie jak czynna choroba nowotworowa, hospitalizacja z powodu urazu lub operacji, wcześniej przebyty epizod ŻChZZ, czyli te same co u osób bez marskości wątroby. Istotną przesłanką do wpisania na listę czynników ryzyka wystąpienia ŻChZZ także marskości wątroby, jest częstsze występowanie zakrzepicy żyłnej i jej powikłań u chorych z marskością w porównaniu z pacjentami z innymi schorzeniami [28–35].

W dwóch dostępnych publikacjach zmniejszone stężenie albumin okazało się w analizie wieloczynnikowej niezależnym czynnikiem ryzyka zakrzepowego. Jedno z tych doniesień oparto na obserwacji liczącej 21 000 hospitalizacji, w czasie których doszło do 113 nowych epizodów ŻChZZ, a hipoalbuminemia zwiększała ryzyko względne ŻChZZ (OR = 0,24, 95% CI: 0,10–0,55, $p < 0,001$). Średnie stężenie albumin u chorych z ŻChZZ wynosiło 2,85 mg%, a w grupie pacjentów bez zakrzepicy 3,10 mg% [36].

W innym z doniesień niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia ŻChZZ okazała się ponownie hipoalbuminemia (OR = 0,36, 95% CI: 0,87–0,97, $p = 0,001$) oraz podwyższona wartość czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (czas kaolinowo-kefalinowy; *activated partial thromboplastin time* – aPTT) (OR = 0,89, 95% CI: 0,87–0,97, $p = 0,04$) [23].

Bogari i wsp. zaproponowali, aby w ocenie ryzyka wystąpienia ŻChZZ u pacjentów z chorobami wątroby stosować tzw. skalę padewską (tab. 1). Chorzy, którzy w tej skali uzyskali 4 punkty i więcej, mają duże ryzyko rozwoju zakrzepicy. Autorzy wykazali przydatność skali padewskiej u osób z chorobami wątroby, ale ograniczeniem ich pracy była stosunkowo niewielka liczebność badanej grupy (163 pacjentów) [37].

Profilaktyka przeciwzakrzepowa u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby stosowana jest istotnie rzadziej niż w innych grupach hospitalizowanych chorych. Aktualne wytyczne towarzystw naukowych, zalecając stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych hospitalizowanych, nie odnoszą się jednak do grupy pacjentów z marskością wątroby lub tak jak w często cytowanych wytycznych brytyjskich *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) nie zalecają stosowania profilaktyki farmakologicznej ŻŻG u pacjentów z marskością wątroby ze względu na możliwe powikłania [38, 39]. Liczba publikacji poruszających temat profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych z niewydolnością wątroby jest mała, a wciąż obecna w myśleniu lekarskim nieprawdziwa teoria o autoantykoagulacji u tych pacjentów powoduje, że lekarze obawiają się włączać leki przeciwkrzepliwne, aby nie ryzykować wystąpienia powikłań krwotocznych. Zwraca się też uwagę, że w niektórych publikacjach nie rozróżniono krwawień zagrażających życiu, wymagających przetoczeń preparatów krwiopochodnych od krwawień ma-

łych, co całkowicie zmienia wymowę statystyki związanej z tym problemem.

Niestety w piśmiennictwie mało jest doniesień na temat bezpieczeństwa, kinetyki i skuteczności stosowania HDCz u chorych z marskością wątroby. W wybranych sytuacjach klinicznych są one rekomendowanym sposobem leczenia u chorych z marskością. Można tu wymienić choroby naczyniowe wątroby, takie jak zespół Budda-Chiariego lub choroba zarostowa żył wątroby (*veno-occlusive disease*), jak również powikłania zakrzepowe w przebiegu nowotworów złośliwych wątroby lub innych niezłośliwych chorób wątroby w postaci zakrzepicy żyły wrotnej lub żył trzewnych. Ze względów bezpieczeństwa terapii monitorowanie aktywności anty-Xa w czasie leczenia HDCz jest wskazane u chorych z marskością wątroby, ale skuteczność takiego postępowania nie została udowodniona, a w jednej z prac wręcz zanegowana, co uzasadniono niedoborem antytrombiny u pacjentów z marskością wątroby [40].

Poniżej przedstawiono wyniki wybranych dużych badań dotyczących profilaktyki ŻChZZ u chorych z marskością wątroby. Barclay i wsp. w retrospektywnej analizie badali wpływ stosowanej profilaktyki przeciwzakrzepowej na częstość występowania incydentów ŻChZZ oraz powikłań krwotocznych u 1581 pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby hospitalizowanych przez co najmniej 2 doby. Profilaktykę farmakologiczną w postaci jednej z HDCz (enoksaparyna lub dalteparyna), fondaparynuksu lub heparyny niefrakcjonowanej zastosowano u 24,7% pacjentów. Zaobserwowano istotnie mniej epizodów ŻChZZ u chorych poddanych profilaktyce w porównaniu z pozostałymi pacjentami (odpowiednio 0,5% vs 1,8%, $p < 0,05$). Redukcję ryzyka względnego wystąpienia epizodu ŻChZZ oceniono na 72%. Co może wzbudzić zdziwienie, częstość występowania krwawień także była niższa u pacjentów, u których zastosowano profilaktykę. Obie grupy były porównywalne w zakresie średniej wartości INR ($1,4 \pm 0,7$ vs $1,4 \pm 1,0$, $p = 0,258$) oraz punktacji MELD ($12,3 \pm 6,6$ vs $11,7 \pm 8,6$, $p = 0,178$). Istotnym ograniczeniem badania było jednak to, że w grupie, w której nie zastosowano profilaktyki, istotnie więcej było pacjentów w klasie C wg Childa-Pugha (28,6% vs 17,9%; $p < 0,001$). W tej grupie najczęściej chorych profilaktykę przeciwzakrzepową stosowano najrzadziej – przynależność chorych do tej kategorii i obawa, że wystąpią powikłania krwotoczne miały być może wpływ na decyzje lekarzy prowadzących [28].

Z retrospektywnej analizy Smitha i wsp. z 2013 r. wynika, że częstość stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z chorobami wątroby w ostatnich latach zwiększyła się, ale wciąż jest zbyt mała. W badanej przez nich grupie 410 chorych jakkolwiek

profilaktykę przeciwzakrzepową, farmakologiczną lub mechaniczną, zastosowano w 55% przypadków. Zaobserwowano istotnie mniejszą częstość stosowania profilaktyki u chorych, u których wskaźnik INR wynosił powyżej 2, w porównaniu z chorymi z INR 1,4–2,0 (odpowiednio dla terapii farmakologicznej i metod mechanicznych $p = 0,013$ oraz $p < 0,001$). Powikłania zakrzepowe wystąpiły u 0,7% chorych. Krwawienia stwierdzono u 3,7% pacjentów, z czego u większości stosowano mechaniczne metody profilaktyki, ale jednocześnie u większości z tych osób wskaźnik INR wynosił powyżej 2 [41].

U pacjentów z chorobami wątroby analizowanych przez Reicherta i wsp. graniczną wartością INR, powyżej której wzrastała liczba powikłań krwotocznych, było 1,5 i więcej [42].

Intagliata i wsp. ocenili retrospektywnie częstość stosowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej oraz występowania powikłań krwotocznych u 1138 chorych z marskością wątroby. W tej grupie u 235 (20,7%) pacjentów w czasie 355 hospitalizacji zastosowano heparynę niefrakcjonowaną lub jedną z HDCz. Średnia wartość INR u tych pacjentów wynosiła 1,46 (1,42–1,50), a średnia wartość wskaźnika MELD 16,2 (15,5–16,9). U chorych otrzymujących profilaktykę farmakologiczną czas hospitalizacji był krótszy [4,7 (95% CI: 4,2–5,2) dnia vs 6,5 (95% CI: 5,9–7,4) dnia]. W trakcie hospitalizacji u 9 osób (2,5% hospitalizacji) wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego, w tym u 5 chorych wymusiło to transfuzję krwi. U wszystkich, poza jednym, jako profilaktykę stosowano heparynę niefrakcjonowaną (u dziewiętej osoby podawano enoksaparynę), u 5 chorych wystąpił epizod ŻChZZ (1,4%), a u 2 (0,5%) osób immunologiczna małopłytkowość poheparynowa. W czasie hospitalizacji zmarło 3,9% chorych. Grupa chorych, u których wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego, nie różniła się istotnie od grupy bez tego powikłania pod względem punktacji MELD i liczby płytek krwi w chwili przyjęcia do szpitala [9].

Dhar i wsp. w opublikowanej na początku 2017 r. pracy zaproponowali, aby w stratyfikacji ryzyka wystąpienia ŻChZZ u pacjentów z chorobami wątroby stosować wytyczne NICE 2015 oraz prezentowaną w tabeli 1 skalę padewską. Zasugerowali także, aby w ocenie ryzyka krwawienia u chorych zakwalifikowanych do profilaktyki przeciwzakrzepowej farmakologicznej za czynnik ryzyka krwawienia uważać liczbę płytek krwi poniżej $40\ 000/1\ \text{mm}^3$, istotnie podwyższoną wartość INR, nieleczone żylaki przetyku powyżej 2 stopnia oraz żylaki przetyku z cechami zagrażającego krwawienia (*red spots*) lub po niedawno przeżytym krwawieniu. Jeśli ryzyko krwawienia nie jest duże, zalecają zastosować w profilaktyce HDCz. W przypadku

dużego ryzyka należy wykorzystać mechaniczne metody profilaktyki (tzw. wyroby uciskowe: podkolanówki lub pończochy o zmiennym ucisku).

Na zakończenie warto wspomnieć o bezpośrednich doustnych antykoagulantach – inhibitorach Xa i IIa. Informacje zawarte w charakterystykach produktów leczniczych tych preparatów wskazują, że leki te są przeciwwskazane u chorych z dysfunkcją wątroby. Tym samym nie powinny być stosowane w tej grupie chorych.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838-51.
- Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, et al. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1713-23.
- Ventura P, Rosa MC, Abbati G, et al. Hyperhomocysteinaemia in chronic liver diseases: role of disease stage, vitamin status and methylenetetrahydrofolate reductase genetics. *Liver Int* 2005; 25: 49-56.
- Tripodi A, Primignani M, Lemma L, et al. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 59: 265-70.
- Licinio R, Principi M, Losurdo G, et al. Low molecular weight heparin in portal vein thrombosis of cirrhotic patients: only therapeutic purposes? *Sci World J* 2014; 2014: 895839.
- Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; 5: 419-24.
- Primignani M. Portal vein thrombosis, revisited. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 163-70.
- Sogaard KK, Horváth-Puhó E, Gronbaek H, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 96-101.
- Intagliata NM, Henry ZH, Shah N, et al. Prophylactic anticoagulation for venous thromboembolism in hospitalized cirrhosis patients is not associated with high rates of gastrointestinal bleeding. *Liver Int* 2014; 34: 26-32.
- Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005; 54: 691-7.
- Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: an angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology* 1985; 89: 279-86.
- EASL Clinical Practice Guidelines. Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016; 64: 179-202.
- Nery F, Chevret S, Condat B, et al.; Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015; 61: 660-7.
- Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, et al. Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 143-55.
- Senzolo M, Sartori TM, Rossetto V, et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32: 919-27.
- Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, et al. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 448-51.
- Delgado MG, Seijo S, Yepes I, et al. Efficacy and safety of anticoagulation of patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 776-83.
- Villa E, Cammà C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1253-60.
- Lisman T, Porte RJ. Towards a rational use of low molecular-weight heparin in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2011; 31: 1063.
- Potze W, Arshad F, Adelmeijer J, et al. Routine coagulation assays underestimate levels of antithrombin dependent drugs but not of direct anticoagulant drugs in plasma from patients with cirrhosis. *Br J Haematol* 2013; 163: 666-73.
- Fuentes A, Gordon-Burroughs S, Hall JB, et al. Comparison of anti-Xa and activated partial thromboplastin time monitoring for heparin dosing in patients with cirrhosis. *Ther Drug Monit* 2015; 37: 40-4.
- Smith CB, Hurdle AC, Kemp LO, et al. Evaluation of venous thromboembolism prophylaxis inpatients with chronic liver disease. *J Hosp Med* 2013; 8: 569-73.
- Gulley D, Teal E, Suvannasankha A, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3012-7.
- Qi X, Ren W, Guo X, Fan D. Epidemiology of venous thromboembolism in patients with liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2015; 10: 205-17.
- Dabbagh O, Oza A, Prakash S, et al. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest* 2010; 137: 1145-9.
- Ng KJ, Lee YK, Huang MY, et al. Risks of venous thromboembolism in patients with liver cirrhosis: a nationwide cohort study in Taiwan. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 206-13.
- Wu H, Nguyen GC. Liver cirrhosis is associated with venous thromboembolism among hospitalized patients in a nationwide US study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 800-5.
- Barclay SM, Jeffres MN, Nguyen K, Nguyen T. Evaluation of pharmacologic prophylaxis for venous thromboembolism in patients with chronic liver disease. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 375-82.
- Sack GH Jr, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 1-37.
- Wein L, Wein S, Haas SJ, et al. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1476-86.
- Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005; 94: 750-9.
- Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
- Heit JA. Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28 (Suppl. 2): 3-13.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on An-

- tithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl.): 338S-400S.
35. Prandoni P, Samama MM. Risk stratification and venous thromboprophylaxis in hospitalized medical and cancer patients. *Br J Haematol* 2008; 141: 587-97.
 36. Northrup PG, McMahon MM, Parker Ruhl A, et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1524-8.
 37. Bogari H, Patanwala AE, Cosgrove R, Katz M. Risk-assessment and pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Thromb Res* 2014; 134: 1220-3.
 38. NICE. Venous thromboembolism: reducing the risk for patients in hospital (update). <http://www.nice.org.uk/CG092>; dostępne: 3.03.2017 r.
 39. Kahn SR, LimW, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in non-surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl.): e195S-226S.
 40. Bechmann LP, Sichau M, Wichert M, et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis. *Liver Int* 2011; 31: 75-82.
 41. Smith CB, Hurdle AC, Kemp LO, et al. Evaluation of venous thromboembolism prophylaxis in patients with chronic liver disease. *J Hosp Med* 2013; 8: 569-73.
 42. Reichert JA, Hlavinka PF, Stolfus JC. Risk of hemorrhage in patients with chronic liver disease and coagulopathy receiving pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis. *Pharmacotherapy* 2014; 34: 1043-9.

PRACA POGLĄDOWA

Leki biologiczne i immunosupresyjne a wątroba

Biological and immunosuppressive drugs and liver

Andrzej Habior

Polska Fundacja Gastroenterologii

ADRES DO KORESPONDENCJI: Andrzej Habior, Polska Fundacja Gastroenterologii, ul. J. Dąbrowskiego 75 A/10, 02-586 Warszawa, e-mail: ahab@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono częstość występowania, rodzaje, rozpoznawanie i leczenie uszkodzeń wątroby będących powikłaniem inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (TNF- α), które są najdłużej stosowaną i najlepiej poznaną grupą leków biologicznych. Ta nowoczesna terapia odgrywa coraz większą rolę w wielu działach medycyny, zwłaszcza w reumatologii, dermatologii i gastroenterologii. Najczęstszym objawem niepożądanym ze strony wątroby po anti-TNF- α jest niewielka, przejściowa zwiększona aktywność aminotransferaz. Znacznie rzadziej występują poważniejsze uszkodzenia wątroby, do których należą: polekowe uszkodzenie w mechanizmie idiosynkrazji (DILI), polekowe autoimmunologiczne zapalenie wątroby (DIAIH) i autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (AIH). To ostatnie może wystąpić *de novo* albo przejść w postać pełnoobjawową w czasie leczenia anti-TNF- α , jeśli wcześniej miało przebieg subkliniczny. Leczenie anti-TNF- α sprzyja reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV). Prawidłowe rozpoznanie uszkodzenia wątroby jest bardzo istotne ze względu na różnice w leczeniu. W DILI należy odstawić anti-TNF- α , a w zapaleniach autoimmunizacyjnych stosuje się glikokortykosteroidy lub azatioprynę. W ostatniej części pracy omówiono uszkodzenia wątroby wywołane przez tzw. stare leki immunosupresyjne, takie jak glikokortykosteroidy, tiopuryny i metotreksat.

SŁOWA KLUCZOWE: wątroba, anti-TNF- α , leki immunosupresyjne, polekowe uszkodzenie wątroby.

ABSTRACT

This article describes the frequency, types, diagnosis and treatment of liver injury due to anti-tumor necrosis factor α (TNF- α) agents which currently constitute the major biological therapy in rheumatology, dermatology and gastroenterology. In patients treated with anti-TNF- α the most frequent abnormality is transient, self limited elevation of liver function tests. However, in very few patients a broad spectrum of more advanced liver injury may develop. There are: idiosyncratic drug induced liver injury (DILI) occurring in 1 : 120 patients who received infliximab, drug induced autoimmune hepatitis (DIAIH) and autoimmune hepatitis (AIH). The last disease if present in a subclinical form before anti-TNF- α medication may be activated during the treatment. Reactivation of viral hepatitis B is another cause of liver dysfunction in patients received anti-TNF- α . The proper diagnosis of liver injury is essential because of difference in the treatment. In DILI the anti-TNF- α must be stopped. In DIAIH and AIH corticosteroids/azathioprine are recommended. Hepatotoxicity due to "old" immunosuppressive agents – corticosteroids, thiopurines and methotrexate is also described.

KEY WORDS: liver, anti-TNF- α , immunosuppressive agents, drug induced liver injury.

WSTĘP

Uszkodzenie wątroby przez leki (*drug induced liver injury* – DILI), chociaż nie jest najczęstszą chorobą tego narządu na świecie, wciąż budzi duże zainteresowanie naukowców i klinicystów ze względu na nieprzewidywalność występowania i przebiegu oraz trudności diagnostyczne i terapeutyczne, a także na relatywnie dużą śmiertelność w porównaniu z chorobami spowo-

dowanymi przez inne czynniki etiologiczne. Szacuje się, że DILI jest przyczyną 2% hospitalizacji z powodu żółtaczki (z których 10% kończy się zgonem), 1% przypadków ostrej niewydolności wątroby i większości przypadków ostrego zapalenia wątroby u osób powyżej 50. roku życia. Szczególną predyspozycję do wystąpienia DILI obserwowaną u starszych osób tłumaczy się zaburzeniem funkcjonowania procesów farmakokinetycznych związanym z wiekiem. Większa

częstość występowania DILI w przypadkach polipragmazji wynika natomiast ze zwiększonego ryzyka wystąpienia istotnych zaburzeń w funkcji cytochromów z grupy P450 u tych osób [1].

Większość przypadków DILI obserwowanych w praktyce klinicznej powstaje w mechanizmie idiosynkrazji. Ten typ uszkodzenia wątroby jest bardzo nieprzewidywalny. Występuje tylko u osób predysponowanych, pojawia się w różnym czasie od rozpoczęcia leczenia i nie zależy od dawki leku. Kliniczny obraz uszkodzenia wątroby odpowiadający idiosynkrazji może powstawać w wyniku różnych zaburzeń, np. jako skutek zaburzenia funkcji mitochondriów, szkodliwego działania nietypowych i aktywnych metabolitów leku, zaburzenia produkcji i transportu składników żółci czy mechanizmów immunologicznych. Jednak w przypadku DILI o charakterze idiosynkrazji u konkretnego pacjenta rzadko udaje się ustalić patomechanizm uszkodzenia wątroby [2].

Drugim typem DILI jest toksyczność bezpośrednia. W przypadku tych leków uszkodzenie wątroby zależy od dawki i występuje prawie u wszystkich osób, u których określona dawka toksyczna jest przekroczona. Wykrycie potencjału hepatotoksyczności bezpośredniej substancji planowanej do wprowadzenia na rynek najczęściej oznacza niedopuszczenie jej do obrotu jako leku. Dlatego lista leków będących w użyciu i stwarzających ryzyko wystąpienia DILI o typie uszkodzenia bezpośredniego jest krótka. Przykładem jest paracetamol – niezagrażający uszkodzeniem wątroby, jeśli nie przekroczy się dopuszczalnej dawki dobowej.

Przez wiele lat wiedza na temat polekowych uszkodzeń wątroby u ludzi opierała się głównie na doniesieniach kazuistycznych lub opisach niewielkich grup chorych. Wartość tych badań była ograniczona. W 2003 r. Narodowy Instytut Zdrowia w USA utworzył konsorcjum wielu ośrodków akademickich o charakterze państwowej sieci (*Drug Induced Liver Injury Network* – DILIN), za którego przykładem poszły inne kraje i główne towarzystwa naukowe. Od tego czasu obserwuje się znaczną poprawę poziomu badań nad DILI, a gromadzone dane kliniczne i epidemiologiczne coraz lepiej odzwierciedlają stan faktyczny tego problemu. Analiza wyników zgromadzonych po pierwszych latach funkcjonowania DILIN wykazała, że najczęstszą przyczyną DILI były środki przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze, w tym głównie antybiotyki (46%), następnie leki stosowane w psychiatrii i neurologii (15%), a na trzecim miejscu znalazły się preparaty immunomodulacyjne (5%) [3]. Proporcje te w zasadzie utrzymują się do chwili obecnej, ale zwraca uwagę znaczący wzrost w ostatnich latach DILI spowodowanego przez preparaty roślinne (zioła) i tzw. suplementy diety [4].

LEKI IMMUNOMODULACYJNE I LEKI BIOLOGICZNE

Do preparatów immunomodulacyjnych zalicza się różnorodne pod względem struktury i pochodzenia substancje zmieniające odpowiedź odpornościową organizmu. Są to: a) preparaty immunostymulujące, których zadaniem jest wzmacnianie reakcji obronnych organizmu (np. szczepionki, swoiste immunoglobuliny i wiele słabo zbadanych pod tym kątem produktów roślinnych i suplementów diety, którym przypisuje się takie działanie), b) leki immunomodulacyjne – obniżające produkcję jednych, a stymulujące wytwarzanie innych cytokin (np. talidomid, lenalidomid i inne stosowane w leczeniu nowotworów hematologicznych) oraz c) leki immunosupresyjne – osłabiające reakcje odpornościowe organizmu, np. glikokortykosteroidy (GKS), cytostatyki i przeciwciała powodujące obniżenie wytwarzania niektórych cytokin [m.in. czynnika martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor* – TNF), interleukiny (IL) 12 czy IL-16].

W ostatnich latach ubiegłego wieku do praktyki klinicznej weszła nowa, dotychczas nieznaną grupą leków pod wspólną nazwą leki biologiczne. Są to związki wytwarzane metodami biotechnologicznymi z wykorzystaniem inżynierii genetycznej. Leki biologiczne przez wpływ na funkcję naturalnych biologicznie czynnych cząsteczek mogą korzystnie modyfikować reakcje immunologiczne lub przez działanie wybiórcze na poziomie molekularnym wpływać na różne etapy patogenyzy chorób, głównie zapalnych i nowotworowych. Znaczna część leków biologicznych ze względu na ich mechanizm działania odpowiada definicji leków immunomodulacyjnych.

Do głównych grup leków biologicznych zalicza się: przeciwciała monoklonalne (końcówka *-mab*), białka fuzyjne (końcówka *-cept*) oraz rekombinowane białka ludzkie (przedrostek *rh-* lub *rhu-*).

Przeciwciała monoklonalne (*-mab*) są polipeptydami lub białkami o dużym potencjale immunogennym, działającymi na receptory znajdujące się na powierzchni komórek. Najczęściej stosowane są w chorobach zapalnych (reumatoidalne zapalenia stawów, nieswoiste zapalenie jelit), łuszczycy i niektórych nowotworach. Do leków biologicznych należą również małowczątkowe preparaty syntetyzowane chemicznie, zwykle nieimmunogenne i najczęściej stosowane w onkologii. Są to inhibitory proteasomów (końcówka *-zomib*) i selektywne inhibitory enzymów (końcówka *-nib*) [5].

Za początek ery leków biologicznych należy uznać rok 1999, kiedy został zarejestrowany infliksymab – chimeryczne, mysio-ludzkie przeciwciało przeciwko czynnikiowi martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor* α – TNF- α). Od tego czasu zarejestrowano już

TABELA 1. Leki biologiczne stosowane w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit [7]

anty-TNF-α:
infliksymab
adalimumab
etanercept
certolizumab
golimumab
antyadhezyjne:
wedolizumab
etrolizumab
inhibitory interleukin:
ustekinumab
inhibitory sygnałów:
tofacitinib
lakwinimod

kilkanaście dalszych preparatów, a kilkadziesiąt nowych leków biologicznych jest na różnych etapach badań klinicznych [6]. Dziedzinami, w których dzięki lekom biologicznym dokonuje się największy postęp w zakresie terapii, są reumatologia, dermatologia, onkologia oraz gastroenterologia. W chorobach układu pokarmowego, a konkretnie w nieswoistych zapaleniach jelit, poprawiają się dostępność leków biologicznych zrewolucjonizowała leczenie [7]. Listę leków biologicznych zarejestrowanych na świecie do leczenia chorób układu pokarmowego przedstawiono w tabeli 1.

Leki biologiczne nie są preparatami idealnymi. Obok niewątpliwie bardzo korzystnego działania w trudno dotychczas leczących się chorobach, wywołują szereg reakcji niepożądanych, niekiedy nawet zagrażających życiu pacjenta. Najwięcej danych na ten temat zgromadzono w przypadku infliksymabu ze względu na blisko dwudziestoletnią historię stosowania tego preparatu w praktyce klinicznej. Prawdopodobnie tych samych działań niepożądanych można się spodziewać po innych lekach z grupy anty-TNF- α , ale ze względu na krótsze obserwacje dane dotyczące rodzaju i częstości występowania powikłań są niepewne. Wśród najważniejszych objawów niepożądanych po stosowaniu leków biologicznych z grupy anty-TNF- α wymienia się zakażenia [w tym reaktywacja utajonego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV)], nasilenie istniejącej niewydolności serca, odczyny skórne, nowotwory oraz choroby mieloproliferacyjne.

W dalszej części niniejszego artykułu przedstawiono rodzaje uszkodzeń wątroby przez leki biologiczne z grupy anty-TNF- α , ich rozpoznawanie i leczenie. Omówiono też uszkodzenia wątroby, które mogą powodować inne leki immunosupresyjne, często stosowane

w leczeniu chorób układu pokarmowego oraz w schorzeniach wątroby.

CHOROBY WĄTROBY MOGĄCE WYSTĄPIĆ U LECZONYCH ANTY-TNF- α

Dane na temat hepatotoksyczności leków z grupy anty-TNF- α oparte są głównie na doniesieniach i analizach dotyczących infliksymabu. W powszechnie dostępnych europejskich materiałach informacyjnych o infliksymacie, który jest najpopularniejszym lekiem biologicznym, uszkodzenie wątroby wymieniane jest na dalszych miejscach listy objawów niepożądanych i charakteryzowanych jako niewielki wzrost aktywności aminotransferaz [8]. Obserwacje poczynione w blisko dwudziestoletniej historii stosowania tego leku wskazują, że u ok. 6% chorych leczonych tym preparatem z powodu nieswoistych zapaleń jelit dochodzi do zwiększenia stężenia aminotransferaz nieprzekraczającego 2-krotności ponad górną granicę normy (GGN) [9]. U większości tych chorych aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) normalizuje się po kilku tygodniach, bez konieczności odstawiania leku. Zwrócono uwagę, że pojawienie się żółtaczki i zwyżka aktywności AlAT powyżej 5-krotności GGN wymaga odstawienia leku i dokładnego badania pacjenta.

U chorych, u których konieczna była pogłębiona diagnostyka z powodu znacznego wzrostu aktywności AlAT i AspAT lub przedłużania się objawów uszkodzenia wątroby, najczęściej rozpoznawano DILI, w mniejszym odsetku przypadków uszkodzenie o niejednoznacznym obrazie, odpowiadającym autoimmunizacyjnemu zapaleniu wątroby (*autoimmune hepatitis* – AIH) lub inny rodzaj zmian w tym narządzie [8–10].

Uszkodzenie wątroby po lekach biologicznych

Uszkodzenie wątroby o cechach DILI po lekach biologicznych z grupy anty-TNF- α powstaje w mechanizmie idiosynkrazji. Brak zależności uszkodzenia wątroby od dawki leku i zmienny, zwykle długi (kilka, a nawet kilkanaście tygodni) czas wystąpienia objawów od rozpoczęcia leczenia są charakterystycznymi cechami hepatotoksyczności w tym mechanizmie. Zmiany morfologiczne w wątrobie mogą być różne – cytotoksyczne, cholestatyczne lub mieszane. Rozpoznanie DILI u tych chorych nie jest łatwe. Bardzo przydatny jest algorytm RUCAM [11]. W różnicowaniu należy przede wszystkim brać pod uwagę rzadką, ale możliwą formę polekowego AIH (*drug induced autoimmune hepatitis* – DIAIH) i „zwykłego” AIH [12]. W przypadku rozpoznania DILI u osoby leczonej anty-TNF- α w pierwszej kolejności należy odstawić lek biologiczny. W większości

przypadków jest to postępowanie wystarczające. U części chorych z DILI w przebiegu leczenia biologicznego można rozważać krótkoterminową terapię GKS. Dotyczy to osób z cechami znacznego uszkodzenia wątroby [13]. Wystąpienie DILI po jednym leku anty-TNF- α nie oznacza, że powikłanie to wystąpi po innym preparacie z tej grupy, i w przypadku konieczności leczenia biologicznego zmiana preparatu jest dopuszczalna [9, 13]. U chorych leczonych anty-TNF- α bardzo rzadko może wystąpić tzw. immuno-DILI. Jest to wariant toksycznego uszkodzenia w mechanizmie idiosynkrazji odpowiadający DILI z wyraźnymi objawami skórnymi (wysypka) i eozynofilii. Częstość występowania DILI po lekach biologicznych najlepiej jest poznana w przypadkach leczenia infliksymabem. Ocenia się, że polekowe uszkodzenie wątroby o cechach DILI występuje u 1 na 120 chorych otrzymujących ten lek. Nowsze leki biologiczne rzadziej wywołują DILI. U chorych leczonych adalimumabem ryzyko wystąpienia DILI ocenia się na 1 : 270, a u chorych leczonych etanerceptem na 1 : 430 [13]. Nie ma jednak pewności, czy nowsze preparaty biologiczne są z natury bezpieczniejsze, czy różnice w ryzyku DILI wynikają z krótszej historii stosowania adalimumabu i etanerceptu u mniejszej grupy leczonych.

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby w przebiegu leczenia biologicznego

U osób leczonych preparatami biologicznymi może powstać uszkodzenie wątroby niemające pełnego obrazu DILI, a jednocześnie spełniające kryteria AIH [14]. Jest to powikłanie bardzo rzadkie, ale powodujące znaczne trudności diagnostyczne i opóźnienie prawidłowego leczenia. Są to przypadki AIH, w których czynnikiem wyzwalającym są substancje egzogenne (wirusy, leki, różne związki chemiczne i czynniki środowiskowe), które w wyniku molekularnej mimikry działają jako autoantygeny. Leki biologiczne lub ich fragmenty, zwłaszcza anty-TNF- α , ze względu na metodologię syntezy i struktury mogą z łatwością odgrywać rolę takich antygenów. U chorego pojawia się wówczas AIH o typowym obrazie klinicznym, morfologicznym i nieprawidłowościach w badaniach biochemicznych oraz serologicznych. Podobne AIH obserwuje się (również bardzo rzadko) po powszechnie stosowanych lekach, takich jak nitrofurantoina i statyny. Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, w którym istotną funkcję w etiopatogenezie pełnią leki, nazywa się polekowym AIH (DIAIH) i postać ta stanowi ok. 15% wszystkich AIH u dorosłych [12]. Rozpoznanie DIAIH nie jest łatwe i opiera się na postępowaniu eliminacyjnym i starannym testowaniu rozpoznania DILI na podstawie algorytmu RUCAM [11]. Chory powinien spełniać

kryteria rozpoznania „prawdopodobnego DILI”, tj. 6–8 pkt wg RUCAM, i jednocześnie mieć co najmniej „prawdopodobne AIH” na podstawie kryteriów *International Autoimmune Hepatitis Group* (IAHG) [14]. Bardzo pomocny w różnicowaniu DILI z DIAIH jest obraz histologiczny bioptatu wątroby. Obraz kliniczny DIAIH podobny jest do obrazu AIH, ale przebieg jest łagodniejszy. Charakterystyczną cechą DIAIH (choć niemożliwą do stwierdzenia na początku choroby) ułatwiającą różnicowanie z DILI jest brak poprawy po odstawieniu anty-TNF- α . Szybką poprawę w tych przypadkach uzyskuje się po leczeniu GKS lub GKS z azatiopryną (AZ) i po odstawieniu tych leków zwykle nie obserwuje się nawrotu DIAIH [12].

Inne rodzaje uszkodzeń wątroby u leczonych anty-TNF- α

Leczenie biologiczne u przewlekle chorych na reumatoidalne zapalenie stawów lub nieswoiste zapalenia jelit często podejmuje się po długim okresie prób rozmaitego leczenia z elementami immunosupresji. Przebieg wymienionych chorób oraz wcześniejsze leczenie mogą tłumić manifestację kliniczną i laboratoryjną współistniejącego „klasycznego” AIH (nie DIAIH). Dopiero zastosowanie anty-TNF- α usposabia do pojawienia się pełnego obrazu AIH. U innych osób ze wspomnianymi chorobami o autoimmunologicznej patogenezie w trakcie leczenia anty-TNF- α AIH może rozwinąć się *de novo*. W rozpoznawaniu i różnicowaniu zapaleń wątroby u osób leczonych anty-TNF- α należy bardzo ostrożnie interpretować wyniki oznaczeń autoprzeciwciał wykorzystywanych w diagnostyce hepatologicznej (m.in. przeciwciała przeciwjądrowe, przeciwko mięśniom gładkim). Ich obecność i miano modyfikowane jest zarówno przez chorobę podstawową, jak i leczenie biologiczne. W tabeli 2 przedstawiono najważniejsze cechy DILI, DIAIH i AIH pomocne w różnicowaniu.

Od dawna wiadomo, że stosowanie leków biologicznych, w tym anty-TNF- α , u tzw. nieaktywnego, klinicznie zdrowego nosiciela HBV może sprzyjać replikacji wirusa i uaktywnieniu zapalenia wątroby [15]. Przebieg reaktywacji wirusowej choroby wątroby może być ciężki i nierzadko ma obraz *hepatitis fulminans* z dużym ryzykiem zgonu. Z tego powodu wszystkie wytyczne z dziedzin medycyny i specjalności zajmujących się leczeniem biologicznym zalecają staranne badanie pod kątem zakażenia HBV każdego kandydata do takiej terapii.

Inaczej sprawa wygląda u osób zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV). Początkowe sugestie o stymulowaniu przez leki biologiczne replikacji HCV i reaktywacji zapalenia wątroby nie znalazły potwierdzenia w analizach dużego

TABELA 2. Charakterystyka DILI, DIAIH i AIH u chorych leczonych anty-TNF- α

Parametr	DILI	DIAIH	AIH
objawy kliniczne	nie są pomocne w różnicowaniu		
poprawa po odstawieniu leku biologicznego	tak	nie	nie
nawrót po odstawieniu GKS/AZ	–	nie	tak
badanie histopatologiczne	– pomocne w różnicowaniu DILI z DIAIH – nieprzydatne w różnicowaniu DIAIH z AIH		

DILI – polekowe uszkodzenie wątroby, DIAIH – polekowe autoimmunologiczne zapalenie wątroby, AIH – autoimmunologiczne zapalenie wątroby, GKS – glikokortykosteroidy, AZ – azatiopryna.

TABELA 3. Choroby wątroby, które mogą występować u pacjenta leczonego anty-TNF- α

W związku z lekiem biologicznym	Inne przyczyny
DILI	DILI po innych lekach (stosowanych w RZS, IBD)
DIAIH	aktywacja wcześniejszych: zakażeń (HBV, inne wirusy) AIH
AIH	inne choroby: ALD, NAFLD, HCV

RZS – reumatoidalne zapalenie stawów, IBD – nieswoiste zapalenia jelit, ALD – alkoholowa choroba wątroby, NAFLD – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby. Objasnienia pozostałych skrótów w tekście.

materiału chorych obserwowanych przez odpowiednio długi czas. Na tej podstawie powszechnie jest akceptowane stanowisko, że współistnienie zakażenia HCV nie jest przeciwwskazaniem do leczenia anty-TNF- α , z wyjątkiem chorych z marskością, u których decyzję należy podejmować indywidualnie na podstawie analizy korzyści i ryzyka takiego postępowania [16]. Może się zdarzyć, że toksyczne uszkodzenie wątroby jest spowodowane przez leki stosowane wcześniej (bardzo długi czas utajenia), a nie jest powikłaniem aktualnego leczenia biologicznego.

W tabeli 3 przedstawiono choroby wątroby, które należy brać pod uwagę w różnicowaniu przyczyn uszkodzenia tego narządu u osoby leczonej lekami biologicznymi (anty-TNF- α).

Poniżej zebrano najważniejsze informacje i wskazówki dla lekarza planującego leczenie biologiczne preparatami z grupy anty-TNF- α w zakresie ryzyka uszkodzenia wątroby.

Przed rozpoczęciem leczenia biologicznego należy dążyć do zidentyfikowania istniejącej w subklinicznej fazie choroby wątroby i ocenić stan narządu, zwłaszcza sprawdzić, czy u chorego występuje zakażenie HBV i HCV oraz sprawdzić, czy chory nie ma AIH.

Stosując leki biologiczne, powinno się monitorować stan wątroby. Gdy wartości ALAT przekraczają

2-krotność GGN, wskazane jest rozszerzenie diagnostyki. Stosunkowo często obserwowane niewielkie zwiększenia aktywności aminotransferaz zwykle nie stanowią zagrożenia dla chorego. Wartości ALAT i AspAT normalizują się w ciągu kilku tygodni.

Poważniejsze uszkodzenia wątroby występują bardzo rzadko. Należą do nich DILI, DIAIH jako powikłanie anty-TNF- α i AIH, które mogło istnieć wcześniej lub powstało *de novo*. Różnicowanie bywa trudne i niekiedy konieczne jest badanie histopatologiczne biopsji wątroby.

Leczenie zależy od rozpoznania. W przypadku postawienia diagnozy DILI należy odstawić lek biologiczny (można stosować inny), a w przypadku DIAIH i AIH – zastosować GKS lub AZ.

Konieczne powinno się unikać polipragmazji.

INNE LEKI IMMUNOSUPRESYJNE A WĄTROBA

Wzrastająca w ostatnich latach popularność leków biologicznych i otwarcie rynku dla preparatów biopodobnych nie spowodowały i chyba nie spowodują przejścia do historii tzw. starych leków immunosupresyjnych. Należą do nich przede wszystkim GKS, głównie prednizon, metyloprednizolon i hydrokortyzon, tiopuryny – azatiopryna (AZ) i 6-merkaptopuryna (6-MP), oraz metotreksat (MTX). Leki te nadal są z powodzeniem stosowane w wielu chorobach, m.in. w reumatologii, transplantologii i gastroenterologii (nieswoiste zapalenia przewodu pokarmowego [17]). Chociaż GKS, AZ i 6-MP są bardzo skuteczne w leczeniu niektórych chorób wątroby, to może się zdarzyć, że spowodują uszkodzenie tego narządu.

Glikokortykosteroidy

Ryzyko wystąpienia licznych i istotnych objawów niepożądanych podczas leczenia GKS znacznie wzrasta, jeśli leczenie trwa dłużej niż rok i dawka dobową prednizonu przekracza 20 mg. Mogą się wówczas pojawiać powszechnie znane powikłania widoczne w badaniu przedmiotowym (wygląd twarzy, wzrost masy ciała,

wyłysienie, rozstęp, hirsutyzm), a także poważne zaburzenia metaboliczne – nietolerancja glukozy, otyłość, hiperlipidemia i nadciśnienie tętnicze. Częstym skutkiem tych zaburzeń metabolicznych jest stłuszczenie wątroby. Jest to niegroźne powikłanie, a zmiany w wątrobie ustępują po odstawieniu GKS i normalizacji zaburzeń metabolicznych [18]. Groźniejsze, ale niezmiernie rzadkie przypadki uszkodzenia wątroby podczas leczenia GKS mogą wystąpić podczas dożylnego stosowania dużych dawek metyloprednizolonu w postaci pulsów. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których stosowano takie leczenie, opisano kilka przypadków ze znaczną hipertransaminazemią i dużymi zmianami martwiczo-zapalnymi w miększu wątroby [19].

Tiopuryny

Analogi puryn (6-MP i jej prolek AZ), hamując syntezę DNA, RNA i białek, działają jako leki immunomodulacyjne lub immunosupresyjne. W gastroenterologii często są stosowane w nieswoistych zapaleniach jelit i AIH. U ok. 10–15% chorych przyjmujących każdy z tych leków w dawce 50 mg/dobę i więcej występują niewielkie zwwyżki AspAT i ALAT bez innych cech uszkodzenia wątroby. Nieprawidłowości te zwykle ustępują po zmniejszeniu dawki i nie jest konieczne przerwanie leczenia. Tiopuryny mogą bardzo rzadko (nie ma dokładnych danych, ale szacuje się, że znacznie poniżej 1% leczonych) wywołać DILI o typie idiosynkrazji. Czas utajenia jest średnio długi (30–90 dni) albo długi (> 90 dni). Obraz histologiczny zmian w wątrobie jest zmienny – może to być uszkodzenie komórkowe, cholestatyczne albo mieszane. Jeśli jest pewne, że DILI spowodowane AZ powstało w mechanizmie idiosynkrazji, to leczenie immunosupresyjne może być kontynuowane po zamianie AZ na 6-MP. Niezmiernie rzadko przewlekłe stosowanie tiopuryn może wywołać wewnątrzwątrobowe zmiany naczyniowe o typie zespołu niedrożności zatok wątrobowych [*sinusoidal obstruction syndrome* – SOS; dawna nazwa: okluzyjna choroba żylnych naczyń wątrobowych (*veno occlusive disease* – VOD)] i regeneracyjną guzkową hiperplazję (*nodular regenerative hyperplasia* – NRH) [1, 4].

Metotreksat

Lek ten jest często stosowany w dermatologii (łuszczyca) i reumatologii, a także znajduje zastosowanie w chorobach przewodu pokarmowego (nieswoiste zapalenie jelit). Nie ma go w arsenale leków wykorzystywanych w chorobach wątroby. Metotreksat może powodować różnego rodzaju uszkodzenie wątroby – nieznaczne zwwyżki aktywności aminotransferaz bez zmian morfologicznych, stłuszczenie, zwłóknienie,

a nawet marskość. Wydaje się, że częstość występowania, rodzaj i nasilenie zmian zależą od choroby podstawowej (łuszczyca, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit) i chorób współistniejących (np. choroba stłuszczeniowa wątroby, alkoholowe uszkodzenie wątroby). Sugestie, że ryzyko wystąpienia marskości jest zwiększone, gdy dawka skumulowana MTX przekroczy 1,5 g, nie zostały potwierdzone. Uszkodzenia wątroby przez MTX obserwuje się najczęściej u chorych leczonych z powodu łuszczycy. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań hepatologicznych europejskie środowisko dermatologów wypracowało ostatnio szczegółowe postępowanie u chorego przed planowanym leczeniem łuszczycy MTX oraz nadzór podczas terapii. Określono rodzaj i terminy badań laboratoryjnych oraz badania elastograficznego, a także wskazania do biopsji wątroby [20]. Tak rygorystyczne postępowanie uwzględniające badanie histopatologiczne bioptatu wątroby nie jest zalecane u chorych leczonych MTX z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów i nieswoistych zapaleń jelit. Wskazane jest jednak systematyczne monitorowanie podstawowych laboratoryjnych wskaźników wątrobowych [1].

PODSUMOWANIE

Leki biologiczne znajdują coraz szersze zastosowanie we współczesnej medycynie, a w niektórych dziedzinach spowodowały niewątpliwy przełom farmakoterapii wielu ciężkich i dotychczas trudnych do leczenia chorób. Duża skuteczność leków biologicznych powoduje, że są one coraz częściej umieszczane w pierwszej linii leczenia. Nie bez znaczenia w ich wzrastającym użyciu jest presja chorych. Należy jednak pamiętać, że leki te nie są w pełni bezpieczne. Wśród różnych grup i rodzajów leków biologicznych najwcześniej i najczęściej stosowane są preparaty z grupy anty-TNF- α . W artykule skupiono się na uszkodzeniach wątroby przez anty-TNF- α , ponieważ działania uboczne tej grupy leków są najlepiej poznane. Uszkodzenia wątroby po anty-TNF- α , choć nie są częste, to jednak mogą stwarzać duże problemy diagnostyczne i lecznicze. Czy wprowadzane do praktyki klinicznej w szybkim tempie nowe leki z tej grupy i nowe generacje innych leków biologicznych będą stwarzały podobne zagrożenia dla wątroby, czy okażą się mniej hepatotoksyczne – pokaże czas. Te same wątpliwości będą się pojawiać w związku z otwarciem rynku leków na preparaty biopodobne i tylko gromadzenie danych z długiego czasu obserwacji dużych grup osób leczonych może je rozwiązać.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Schiano T, Black M. Drug-induced and toxic liver disease. In: Handbook of Liver Disease. Friedman L, Keeffe E (eds). Elsevier-Saunders 2012; 115-35.
2. Raschi E, De Ponti F. Drug-induced liver injury: towards early prediction and risk stratification. *World J Hepatol* 2017; 9: 30-7.
3. Chalasani N, Fontana R, Bonkovsky H, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008; 135: 1924-34.
4. Chalasani N, Hayashi P, Bonkovsky H, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 950-66.
5. Scott G. Sorting through the confusion of biologic drugs names. *Medscape* 2016 (accessed 1.2017).
6. Ungar B, Kopylov U. Advances in the development of new biologics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2016; 29: 243-8.
7. Chan H, Ng S. Emerging biologics in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2017; 52: 141-50.
8. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf (pobrano 1.2017).
9. Shelton E, Chaudrey K, Sauk J, et al. New onset idiosyncratic liver enzyme elevations with biological therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 972-9.
10. Efe C. Drug induced autoimmune hepatitis and TNF-alpha blocking agents: is there a real relationship? *Autoimmun Rev* 2013; 12: 337-9.
11. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs-II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1331-6.
12. Yeong T, Lim K, Goubet S, et al. Natural history and outcomes in drug-induced autoimmune hepatitis. *Hepatol Res* 2016; 46: E79-88.
13. Björnsson E, Gunnarsson B, Gröndal G, et al. Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 602-8.
14. Hennes E, Zeniya M, Czaja A, et al.; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-76.
15. Vigano M, Degasperis E, Aghemo A, et al. Anti-TNF drugs in patients with hepatitis B or C virus infection: safety and clinical management. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12: 193-207.
16. Pompili M, Biolato M, Miele L, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors and chronic hepatitis C: a comprehensive literature review. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7867-73.
17. Mantzaris G. Thiopurines and methotrexate use in IBD patients in a biologic era. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2017 Feb 3. doi: 10.1007/s11938-017-0128-0.
18. Czaja A. Autoimmune hepatitis. In: Handbook of Liver Disease. Friedman L, Keeffe E (eds). Elsevier-Saunders 2012; 70-94.
19. Ferraro D, Mirante V, Losi L, et al. Methylprednisolone-induced toxic hepatitis after intravenous pulsed therapy for multiple sclerosis relapses. *Neurologist* 2015; 19: 153-4.
20. Raaby L, Zachariae C, Østensen M, et al. Methotrexate use and monitoring in patients with psoriasis: a consensus report based on a Danish expert meeting. *Acta Derm Venereol* 2017; 97 [in press] doi: 10.2340/00015555-2599.

PRACA POGLĄDOWA

Związek stanu zdrowia jamy ustnej z przewlekłymi chorobami wątroby

Association between oral health status and chronic liver diseases

Halina Borgiel-Marek¹, Iwona Niedzielska¹,
Bogdan Marek², Anna Lella³,
Damian Niedzielski¹

¹Katedra i Klinika Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej
i Chirurgii Stomatologicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach

²Katedra Patofizjologii i Endokrynologii Klinicznej w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³Indywidualna Specjalistyczna Praktyka Stomatologiczna w Olsztynie

ADRES DO KORESPONDENCJI: Halina Borgiel-Marek, Katedra i Klinika Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej,
Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Francuska 20, 40-027 Katowice, e-mail: halmarslam@wp.eu

STRESZCZENIE

Celem opracowania jest przedstawienie stanu zdrowia jamy ustnej w przebiegu przewlekłych chorób wątroby. Jama ustna jest zwierciadłem ogólnoustrojowej kondycji organizmu i wiele pierwszych objawów chorób ogólnych pojawia się właśnie w niej. Przewlekłe choroby wątroby prowadzą do jej niewydolności i wielu powikłań ogólnoustrojowych. Wpływają również na stan zdrowia jamy ustnej. Rodzaj i natężenie zmian patologicznych w jamie ustnej zależy od wieku chorego, zaawansowania choroby i sposobu leczenia. Istotne znaczenie mają zmiany związane z niedoborami pokarmowymi i odporności, niedokrwistością oraz zaburzeniami krzepnięcia. Zmiany dotyczą zwykle zębów, przyzębia oraz błony śluzowej jamy ustnej. Znajomość zależności między zdrowiem jamy ustnej i przewlekłymi chorobami wątroby oraz ich objawów w jamie ustnej jest ważna zarówno dla lekarzy, jak i lekarzy dentyistów.

SŁOWA KLUCZOWE: choroby wątroby, marskość wątroby, zdrowie jamy ustnej, przyzębica, choroby przyzębia.

ABSTRACT

The purpose of this review is throw light on oral health status in chronic liver diseases. The oral cavity is a mirror of the systemic body health, where first signs of general diseases can be manifested. Chronic liver diseases lead liver failure and many systemic complications, affecting also oral health. The type and intensity of the lesions in the mouth depends on the age of the patient, the progress of liver disease and treatment. Important abnormalities are related to food deficiencies, immunity disorders, anemia and bleeding disorders. Changes affect usually teeth, periodontal disease and oral mucosa. The knowledge of the relationships between the oral health and chronic liver diseases and associated symptoms in the mouth may be important both physician and dentists.

KEY WORDS: liver disease, cirrhosis, oral health, periodontitis, periodontal disease.

Związki między zdrowiem jamy ustnej a zdrowiem całego organizmu są przedmiotem zainteresowania lekarzy wielu specjalności. O wpływie usuniętych zębów na zaostrzenie zapalenia stawów wspominał już Hipokrates – uznany za ojca medycyny. Prawdopodobieństwo wpływu mikroorganizmów jamy ustnej na indukcję i progresję zmian narządowych oraz pierwsze teorie zakażenia ogniskowego sformułowano dopiero w 1912 r. [1]. Początkowo jako potencjalne źródło infekcji wskazywano głównie choroby miazgi zębów.

Z czasem zaczęto zwracać również uwagę na ogromny potencjał bakteryjny zmienionego chorobowo przyzębia [2, 3]. Wpływ zębopochodnych ognisk zakażenia, takich jak zęby z miazgą w stanie zgorzelninowego rozpadu, pozostawione korzenie zębów, przewlekłe zmiany zapalne w tkankach okołowierzchołkowych czy przyzębiu, na wzrost ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, rozwoju miażdżycy naczyń wieńcowych, zawału serca, udaru mózgu, infekcyjnego zapalenia wsierdza, nadciśnienia tętna.

niczego i zapalenia żył został szeroko opisany [4–8]. Jama ustna jest miejscem, gdzie często występują objawy chorób ogólnoustrojowych – zarówno ostrych, jak i przewlekłych. Wśród ostrych przeważają objawy towarzyszące chorobom zakaźnym wieku dziecięcego. W jamie ustnej stwierdza się także pierwsze objawy przewlekłych chorób ogólnoustrojowych, jeszcze przed pojawieniem się ich w charakterystycznym umiejscowieniu. Przykładem schorzenia o przewlekłym, wieloletnim przebiegu, rozpoznawanego często w jamie ustnej, a którego okresy zaostrzeń łączone są z zębopochodnymi ogniskami zakażenia, jest choroba Leśniowskiego-Crohna [9].

W ostatnich latach w piśmiennictwie wiele uwagi poświęca się również związkom chorób jamy ustnej i chorób wątroby. Wątroba jest narządem warunkującym prawidłową czynność organizmu. Bierze udział w licznych procesach metabolicznych, nadzorując między innymi gospodarkę węglowodanami poprzez zaangażowanie w procesy syntezy i magazynowanie glikogenu oraz regulację stężenia glukozy we krwi. W wątrobie następują również przekształcanie węglowodanów w białka i tłuszcze, synteza albumin i czynników krzepnięcia, przemiany aminokwasów, cholesterolu, fosfolipidów i kwasów tłuszczowych. W tym organie degradacji ulegają hormony, bilirubina, leki, a także magazynowane jest żelazo oraz witaminy A, D, B₉ i B₁₂. Do zaburzenia tych ważnych dla prawidłowego działania organizmu funkcji dochodzi w przebiegu przewlekłych chorób wątroby, które mogą być przyczyną chorób w obrębie innych narządów i układów [10–12]. Nawracające infekcje, choroby zapalne, zanieczyszczenie środowiska, czynniki jatrogenne i idiopatyczne mogą prowadzić do uszkodzenia wątroby. Niewydolność wątroby może być przyczyną między innymi hipoproteinemii, niedożywienia, niedoboru wzrostu, hypersplenizmu, zaburzeń odporności, nadciśnienia wrotnego, skaz krwotocznych i wielu innych procesów prowadzących do wyniszczenia organizmu. Zwykle wczesny proces chorobowy w wątrobie toczy się bezobjawowo lub z zaznaczonymi objawami nietypowymi, takimi jak złe samopoczucie, osłabienie, zaburzenia łaknienia. Dopiero w miarę postępu choroby pojawiają się objawy charakterystyczne dla niewydolności wątroby, takie jak obrzęki, wodobrzusze, zaburzenia krzepnięcia, czasem żółtaczką oraz objawy uszkodzenia innych narządów [13]. Zaburzenia ogólne negatywnie wpływają na stan zdrowia jamy ustnej, zwłaszcza stan uzębienia, gruczołów ślinowych, przyzębia i błony śluzowej. U dzieci zaburzenia związane z przewlekłymi chorobami wątroby mogą wpływać na przebieg rozwoju narządu zucia [14]. Nieprawidłowości dotyczą zarówno procesu odontogenezy, co prowadzi do anomalii rozwojowych twardych tkanek zęba

w postaci hipoplazji szkliwa, zębiny, hipomineralizacji czy przebarwień, jak i opóźnienia wyrzynania zębów czy większej skłonności do próchnicy. Zmiany obserwowane w obrębie zębów mają źródło głównie w niedoborach pokarmowych, zwłaszcza białka oraz witamin A i D [14]. Obserwowane zmiany są szczególnie nasilone u chorych, u których niewydolność wątroby przebiega z cholestazą. Wystąpienie choroby u małego dziecka może skutkować zielonkawo-brunatnymi przebarwieniami zębów wskutek gromadzenia w nich biliwerdyny, zmętnieniem i hipoplazją szkliwa [14–16]. Z niedoborami pokarmowymi wiąże się również zmniejszenie ilości wydzielanej śliny o zmienionym składzie w postaci zmian zawartości białka, lizozymu, amylazy i przeciwciał. Zmniejszenie ilości wydzielanej śliny obserwuje się również u chorych z pierwotną żółciową marskością wątroby oraz przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (PZW typu C), u których występują zmiany podobne do obserwowanych w zespole Sjögrena [17, 18]. U tych chorych poza zmniejszonym wydzielaniem śliny stwierdza się również powiększenie ślinianek. Zmniejszenie ilości wydzielanej śliny, wysokoenergetyczna dieta przy zmniejszonej podaży płynów ma bezpośredni związek ze zwiększoną skłonnością do próchnicy, natomiast osłabienie odporności oraz zwiększona podatność na infekcje skutkuje wystąpieniem zmian zapalnych w przyzębiu i błonie śluzowej jamy ustnej. Często opisywane są zakażenia wirusem *Herpes simplex* oraz grzybice jamy ustnej [14]. Błona śluzowa jamy ustnej jest tym obszarem, w którym zmiany upośledzenia czynności wątroby pojawiają się wcześniej, nierzadko wyprzedzając objawy ogólne. Zaburzenia w układzie krzepnięcia wiążą się z niedoborem czynników osoczowych oraz trombocytopenią, co objawia się w postaci samoistnych krwawień z kieszonek dziąsłowych oraz punktowych lub zlewnych wybroczyn [19]. Błona śluzowa jamy ustnej jest uznawana za wartościowy wskaźnik niedożywienia organizmu. U chorych, u których dochodzi do niedoborów białkowych, żelaza, cynku czy witamin, pojawiają się zmiany zapalne w okolicy kątów, języka, który jest wygładzony i suchy z tendencją do pęknięcia. Błona śluzowa jest zwykle blada z dużą skłonnością do tworzenia owrzodzeń [20, 21]. W chorobach wątroby, które przebiegają z cholestazą, obserwuje się przebarwienia błony śluzowej jamy ustnej, zwłaszcza na podniebieniu, w okolicy podjęzykowej i na brzegu dziąsłowym. Na szczególną uwagę zasługują zmiany w obrębie jamy ustnej obserwowane u chorych w przebiegu PZW typu C. Poza charakterystycznymi zmianami występującymi u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby w postaci zażółcenia błony śluzowej, krwawienia z dziąseł, obecności wybroczyn, wygładzenia języka, suchości błony

śluzowej pojawia się również bruksizm, zasychająca wysypka w okolicy szpary ustnej oraz obrzęk błon śluzowych [22]. W zaawansowanych postaciach choroby wątroby (zdekompensowanej marskości) dołącza się charakterystyczny *fetor hepaticus*, który nasila słaba higiena jamy ustnej i stan zapalny przyzębia. Wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych przez Carrazzo [23] wskazują na znamienne częstsze występowanie liszaja płaskiego na błonie śluzowej jamy ustnej u chorych z PZW typu C. Zmiany o różnych podtypach klinicznych pojawiają się najczęściej na błonie śluzowej policzków obustronnie, w tylnej ich części, niekiedy dochodzą aż do kątów ust. Najczęściej obserwowaną postacią choroby jest charakterystyczna siateczka Wickhama, rzadziej występuje w postaci nadżerkowej [23]. Doniesienia z piśmiennictwa wskazują, że liszaj płaski może być wywołany bezpośrednio przez wirusa zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) bądź jest uwarunkowany odpowiedzią immunologiczną na zakażenie [24]. Zakłada się, że wirusy mogą replikować w komórkach nabłonka płaskiego jamy ustnej lub prowadzić do aktywacji układu immunologicznego.

W piśmiennictwie spotyka się również dane na temat zwiększonego ryzyka wystąpienia raka płaskonabłonkowego błony śluzowej jamy ustnej u pacjentów z PZW typu C. Przewlekłemu zapaleniu wątroby typu C nie towarzyszą zmiany uznane za przednowotworowe dla raka jamy ustnej, takie jak leukoplakia czy dysplazja nabłonka [24, 25], jednak przewlekłe zapalenie wątroby oraz marskość uznano za niezależny czynnik ryzyka wystąpienia tego nowotworu jamy ustnej [26, 27]. Wydaje się, że przyczyną raków błony śluzowej jamy ustnej stwierdzanych u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby są inne czynniki ryzyka, takie jak przewlekłe stany zapalne przyzębia, nadużywanie alkoholu czy kolonizacje grzybicze [24]. Nie bez znaczenia dla zdrowia jamy ustnej jest terapia interferonem i rybawiryną. Przyjmuje się, że leczenie jest zwykle dobrze tolerowane przez pacjentów. U wielu z nich w trakcie terapii może jednak wystąpić niebolesne obrzmienie i krwawienie z dziąseł, zapalenie dziąseł i przyzębia, bóle zębów, suchość w jamie ustnej, zaburzenia smaku. Opiswane są również uszkodzenia błony śluzowej, bóle jamy ustnej, parestezje, zapalenia języka i warg oraz samoistne krwawienia [17, 18]. Na uwagę zasługuje słaba higiena jamy ustnej pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby. Poza próchnicą i chorobami miazgi, które są przyczyną utraty zębów, pojawia się płytko nazębna oraz złogi pod- i naddziąsłowe, które z kolei nasilają choroby przyzębia. Niektórzy autorzy twierdzą, że zaawansowane choroby przyzębia mogą sprzyjać progresji zmian w wątrobie [28]. Przeprowadzona przez GrønkJær [29] metaanaliza badań doty-

czących związków przyzębicy i marskości wątroby potwierdziła destrukcyjną rolę choroby przyzębia u tych pacjentów, zwłaszcza z długoletnim przebiegiem choroby podstawowej. Nie wykazała natomiast związków, które sugerowałyby progresję zmian w wątrobie uwarunkowaną chorobami przyzębia. Jednak obecność ognisk zapalnych w jamie ustnej niekorzystnie wpływa na proces leczenia. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby. Staranne przygotowanie do zabiegu, które obejmuje usunięcie ognisk zakażenia, redukuje liczbę powikłań po-transplantacyjnych i zmniejsza śmiertelność [14, 24].

Zmiany w jamie ustnej towarzyszą wielu chorobom ogólnym, w tym przewlekłym schorzeniom wątroby. Znajomość objawów towarzyszących przewlekłym chorobom wątroby oraz ich terapii ma istotne znaczenie dla lekarzy dentyków w związku z diagnostyką różnicową oraz opieką stomatologiczną nad chorymi. Również lekarze podstawowej opieki medycznej powinni być świadomi obecności ustnych objawów tych chorób, aby zapewnić chorym najwyższy standard opieki.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Pallasch TJ, Wahl MJ. Focal infection: new age or ancient history? *Endodontics Topics* 2003; 4: 32-45.
2. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, et al. Periodontal disease as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996; 67: 1103-13.
3. Dye BA, Choudhary K, Shea S, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens and markers of systemic inflammation. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1189-99.
4. Konopka T. Zapalenia przyzębia a choroby ogólnoustrojowe – przegląd piśmiennictwa. *Stom Współcz* 2001; 8: 12-9.
5. Lösche WJ. Anaerobic periodontal infections as risk factors for medical diseases. *Curr Infect Dis Rep* 1999; 1: 33-8.
6. Lösche WJ, Karapetow F, Pohl A, et al. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 537-41.
7. Dave S, Van Dyke TE. The link between periodontal disease and cardiovascular disease is probably inflammation. *Special review in periodontal medicine. Oral Dis* 2008; 14: 95-101.
8. Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, et al. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 496-501.
9. Szczeklik K, Jędrzychowska P, Pawłowska K, Pytko-Polończyk J. Carious disease and potential infectious foci in patients with Crohn's disease. *J Stoma* 2011; 64: 838-50.
10. Goral V, Simsek M, Mete N. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1639-43.
11. Marek B, Buntner B, Ostrowska Z i wsp. Stężenie IGF-1, insulin oraz GH we krwi obwodowej mężczyzn w przebiegu marskości i przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby. *Hepatol Pol* 1996; 3: 27-30.
12. Marek B. Okołodobowe oscylacje wybranych czynników wzrostowych i ich białek wiążących u chorych w przebiegu ostrego i przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby: ocena osi hormon

- wzrostu (GH)-insulinopodobny czynnik wzrostowy-I (IGF-I)-białka wiążące insulinopodobne czynniki wzrostowe-1 i 3 (IGFBP-1 i 3) w powiązaniu z hormonami wpływającymi na jej czynność. Rozprawa habilitacyjna, ŚAM, Katowice 1998.
13. Golla K, Epstein JB, Cabay RJ. Liver disease: current perspectives on medical and dental management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98: 516-21.
 14. Olczak-Kowalczyk D, Pawłowska J, Kowalczyk W. Oral health status in children with chronic liver disease. *J Stoma* 2011; 64: 760-74.
 15. Psoter WJ, Spielman AL, Gebrian B, et al. Effect of childhood malnutrition on saliva flow and pH. *Arch Oral Biol* 2008; 53: 231-7.
 16. Wanbe S, Yaginuma R, Ikejima K, et al. Liver diseases and metabolic syndrome. *J Gastroenterol* 2008; 43: 509-18.
 17. Panov WE. Oral manifestation of hepatitis C virus. *J IMAB Annual Proceeding* 2013; 19: 377-9.
 18. Carrazzo M. Oral diseases associated with hepatitis C virus infection. Part 1. Sialoadenitis and salivary gland lymphoma. *Oral Dis* 2008; 14: 123-30.
 19. Urse GN. Systemic disease manifestation in oral cavity. *Osteopath Fam Phys* 2014; 6: 16-21.
 20. Cho GS, Han MW, Lee B, et al. Zinc deficiency may cause of burningmouth syndrome as zinc replacement therapy has therapeutic effects. *J Oral Pathol Med* 2010; 39: 722-7.
 21. Lberg F, Helenius-Hietala J, Meurman J, Isoniemi H. Association between dental infections and the clinical course of chronic liver disease. *Hepatol Res* 2014; 44: 349-53.
 22. Panov WE, Krasteva A. Oral health in patients with liver diseases. *J IMAB* 2011; 17: 140-2.
 23. Carrazzo M. Oral diseases associated with hepatitis C virus infection. Part 2. Lichen planus and other diseases. *Oral Dis* 2008; 14: 217-28.
 24. Balachander K, Masthan KM, Babu NA, et al. Oral health status in liver diseases. *World J Med Sci* 2014; 10: 226-8.
 25. Jobber MA, Poter SR, Bain L, et al. Lack of association between hepatitis C virus and oral epithelial dysplasia in British patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32: 181-3.
 26. Hunt J, Hagan J, Gilbert J, et al. Outcome analysis of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck and hepatitis C virus. *Laryngoscope* 2005; 115: 1882-6.
 27. Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, et al. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology* 1998; 28: 921-5.
 28. Nagao Y, Kawahigashi Y, Sata M. Association of periodontal diseases and liver fibrosis in patients with HCV and/or HBV infection. *Hepat Mon* 2014; 14: e23264.
 29. Grønkjær LL. Periodontal diseases and liver cirrhosis. A systematic review. *SAGE Open Med* 2015; 3: 2050312115601122. doi: 10.1177/2050312115601122.

PRACA POGLĄDOWA

Zaburzenia funkcji wątroby w przebiegu leptospirozy

Liver dysfunction during the leptospirosis

Beata Smok, Anna Pniewska,
Małgorzata Pawłowska

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wieku Rozwojowego,
Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja
Kopernika w Toruniu

ADRES DO KORESPONDENCJI: lek med. Beata Smok, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wieku Rozwojowego,
Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, ul. św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, tel. +48 52 325 56 00,
e-mail: b.smok86@gmail.com

STRESZCZENIE

Leptospiroza jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych zoonoz na świecie. Najwyższa zapadalność na tę chorobę dotyczy krajów tropikalnych, jednak w ostatnich dekadach odnotowuje się wzrost zachorowań również w klimacie umiarkowanym. Do zakażenia ludzi dochodzi poprzez bezpośredni kontakt ze zwierzętami (dziko żyjącymi gryzoniami, zwierzętami hodowlanymi i domowymi) lub pośrednio – przez zanieczyszczoną moczem wodę lub glebę. Zakres objawów w przebiegu leptospirozy jest szeroki – infekcje rzekomogrypowe, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i zagrażająca życiu niewydolność wielonarządowa. Charakterystyczne dla zakażenia krętkami *Leptospira* jest cholestatyczne zapalenie wątroby przejawiające się dużym stężeniem bilirubiny całkowitej przy stosunkowo małej aktywności aminotransferaz. Opracowanie ma na celu przybliżenie tej rzadko występującej w Polsce, ale potencjalnie zagrażającej zdrowiu i życiu choroby ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń funkcji wątroby w przebiegu leptospirozy na podstawie przypadku 17-letniej pacjentki z zapaleniem wątroby i żółtaczką.

SŁOWA KLUCZOWE: leptospiroza, zapalenie wątroby, żółtaczka.

ABSTRACT

Leptospirosis is one of the most common zoonotic infection worldwide. Although commonly thought of as a tropical disease, incidence in temperate climates is increasing. Humans acquire the infection via direct contact with infected animals (rodents, farm animals and pets) or through contaminated water or soil. Leptospirosis presents with symptoms ranging from influenza-like illness to meningitis and life-threatening multiorgan failure. Characteristic to leptospirosis is cholestatic liver inflammation with high serum level of total bilirubin and moderate activity of alanine aminotransferase. The aim of this study is to bring closer this rarely occurring in Poland, but still life-threatening disease, with particular inclusion of liver dysfunction during leptospirosis, based on case report of 17-years old patient with liver inflammation and jaundice.

KEY WORDS: leptospirosis, liver dysfunction, jaundice.

WSTĘP

Leptospiroza jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych zoonoz na świecie. Wywoływana jest przez Gram-ujemne krętki należące do rzędu *Spirochaetales*, rodziny *Leptospiraceae*. Do rodzaju *Leptospira* zaliczono tradycyjnie dwa gatunki: patogenną *L. interrogans* i wolno żyjącą *L. biflexa*. Aktualnie na podstawie analizy DNA wyróżnia się 17 gatunków genetycznych leptospir, jednak większe znaczenie kliniczne ma klasyfikacja oparta na różnicach serologicznych [1, 2].

Wśród gatunków patogennych obecnie zostało zidentyfikowanych ponad 250 serotypów [3]. Głównym rezerwuarem bakterii są dziko żyjące gryzonie i inne małe ssaki, a także zwierzęta gospodarskie i psy. Leptospirozy mogą przetrwać w kanalikach nerkowych nosicieli przez wiele lat i okresowo są wydalane z moczem zakażonych zwierząt. Do zakażenia ludzi dochodzi poprzez bezpośredni kontakt ze zwierzętami lub pośrednio – przez zanieczyszczoną moczem wodę lub glebę. Wrotami zakażenia są uszkodzona skóra, błony śluzowe i spojówki. Okres wylegania choroby wyno-

si średnio 10 dni (2–30 dni) [3, 4]. Zakres objawów w przebiegu leptospirozy jest szeroki i obejmuje m.in. objawy rzekomogrypowe, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, niewydolność nerek oraz zapalenie wątroby z charakterystyczną wysoką hiperbilirubinemią.

Poniższe opracowanie ma na celu przybliżenie tej rzadko występującej w Polsce, ale potencjalnie zagrożającej zdrowiu i życiu choroby, ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń funkcji wątroby w przebiegu leptospirozy na podstawie przypadku 17-letniej pacjentki z zapaleniem wątroby i żółtaczką.

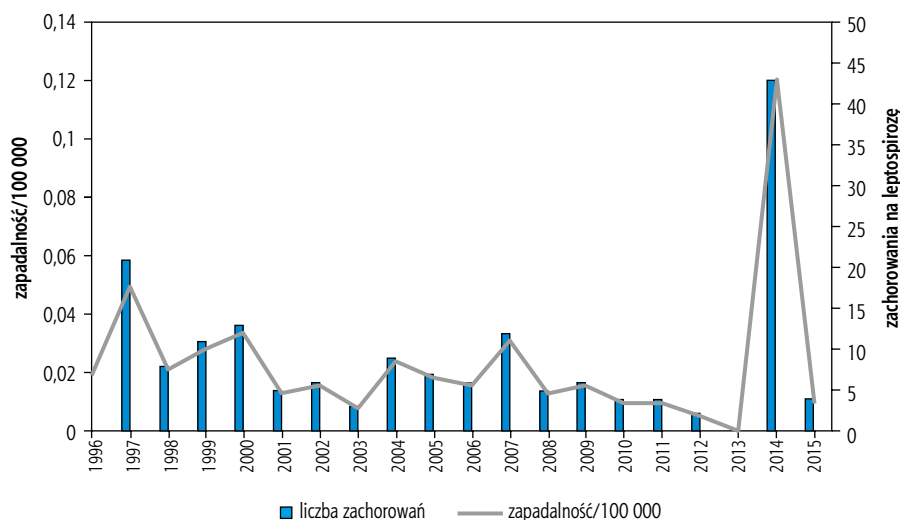
EPIDEMIOLOGIA

Najwyższa zapadalność na leptospirozę dotyczy krajów tropikalnych, ponieważ gorący klimat i złe warunki socjoekonomiczne sprzyjają przeżyciu i przenoszeniu się leptospir. W klimacie umiarkowanym częstsze występowanie leptospirozy obserwuje się w regionach o większej powierzchni naturalnych zbiorników wodnych, obszarów podmokłych czy bardziej rozwiniętej sieci kanałów oraz w związku z narażeniem zawodowym. Szczyt zachorowań przypada latem i jesienią. Dodatkowymi czynnikami sprzyjającymi rozprzestrzenianiu zakażeń krętkami *Leptospira* są stwierdzone w ostatnich dekadach ocieplenie klimatu, nasilające się przemieszczanie ludności oraz wzrastająca popularność aktywnych form wypoczynku, sportów wodnych i wyjazdów turystycznych do krajów tropikalnych [3, 5, 6].

W Polsce leptospiroza znajduje się w wykazie chorób zakaźnych podlegających obowiązkowemu zgłoszeniu. Ze względu na często bezobjawowy przebieg

zakażenia oraz niecharakterystyczne objawy występujące w pierwszej fazie choroby liczba odnotowanych przypadków leptospirozy jest zaniżona. Zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego liczba rejestrowanych zachorowań w ciągu ostatnich 20 lat utrzymuje się na stałym poziomie i wynosi 0–43 (średnio 8) przypadków rocznie, z zapadalnością w granicach 0,005–0,112/100 000 mieszkańców (średnio 0,025/100 000). Wyjątkowo dużą liczbę zachorowań odnotowano w 1997 r. (21 przypadków), co związane było z powodzią w dorzeczu Odry, oraz w 2014 r. (43 przypadki, w tym 22 wymagające hospitalizacji, nie odnotowano zgonów) głównie wśród Polaków, którzy w sezonie wakacyjnym pracowali przy zbiorach owoców poza granicami kraju [7] (ryc. 1).

Według badań brytyjskich w latach 2007–2012 zarejestrowano 301 przypadków leptospirozy, z czego 25,9% stanowiły przypadki nabyte za granicą, głównie podczas wyjazdów do krajów Dalekiego Wschodu. Najczęściej (u 48% chorych) stwierdzono zakażenie *L. interrogans* serotyp *icterohaemorrhagiae* [3]. Zgodnie z danymi *Centres for Disease Control and Prevention* w Stanach Zjednoczonych stwierdza się co roku 40–120 przypadków leptospirozy. Z kolei wyniki 40-letnich obserwacji przeprowadzonych w Niemczech wskazują, że po obserwowanym w latach 1962–1997 stałym, stopniowym zmniejszeniu liczby zachorowań na leptospirozę, od 1998 do 2002 r. odnotowano ich stopniowy wzrost, z zapadalnością wynoszącą 0,04–0,12/100 000 mieszkańców. O trzykrotnym wzroście zapadalności w latach 1997–2002 (0,9/100 000 ludności) piszą również autorzy z Czech, co wiąże się z obecnymi w tym okresie powodzią [5].



RYCINA 1. Liczba zachorowań na leptospirozę oraz zapadalność/100 000 mieszkańców w Polsce w latach 1996–2015 na podstawie danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego [7]



RYCINA 2. Postacie kliniczne leptospirozy – choroba najczęściej przebiega jako zakażenie bezobjawowe lub łagodna choroba gorączkowa; ciężki przebieg zakażenia obserwuje się w 5–10% przypadków [3]

PRZEBIEG KLINICZNY

Zakażenie krętkami *Leptospira* może przebiegać bezobjawowo lub powodować szeroki zakres objawów o różnym nasileniu, włącznie z zespołem niewydolności wielonarządowej i zgonem (ryc. 2). U ponad 90% chorych z zakażeniem objawowym obserwuje się stosunkowo łagodną i zwykle beżółtaczkową postać leptospirozy. Ciężkie postaci choroby przebiegające z żółtaczką, niewydolnością nerek i skazą krwotoczną (zespół Weila) występują u 5–10% zakażonych osób.

Leptospiroza przebiega zwykle dwufazowo. Po trwającym ok. 10–14 dni (2–30 dni) okresie wylęgania rozwija się pierwsza faza choroby, która wiąże się z przenikaniem leptospir do krwi i rozsiewem do różnych narządów (faza bakteriemii). Obserwuje się niespecyficzne objawy rzekomogrypowe – gorączkę z dreszczami, silne bóle mięśni (zazwyczaj dotyczące podudzi i okolicy lędźwiowej kręgosłupa), bóle głowy i brzucha, nudności, wymioty i biegunkę. Zwykle w 3.–4. dobie pojawia się charakterystyczne dla leptospirozy nastryknięcie spojówek, obecna może być hepatosplenomegalia. U większości chorych pierwsza faza choroby ma charakter samoograniczający się, stwierdza się ustępowanie objawów w ciągu tygodnia. Po bezobjawowym okresie trwającym 1–3 dni u niektórych pacjentów występuje druga, immunologiczna faza choroby, która rozwija się równolegle do narastającej odpowiedzi humoralnej. Objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych obserwuje się u 15–25% spośród wszystkich chorych, jednak w wielu bezobjawowych przypadkach stwierdza się pleocytozę w płynie mózgowo-rdzeniowym. Późne powikłania leptospirozy, takie jak zapalenie tęczówki, naczyńówki i siatkówki, mogą się pojawiać już w trzecim tygodniu choroby, lecz zwykle występują po kilku miesiącach.

Zespół Weila, najcięższa postać leptospirozy, charakteryzuje się utrzymującą się gorączką, żółtaczką pojawiającą się zwykle w 4.–9. dniu choroby, upośledzeniem funkcji nerek oraz skazą krwotoczną. W Europie postać ta zwykle wiąże się z zakażeniem serotypem *L. icterohaemorrhagiae* i *L. copenhageni*. Żółtaczką może mieć duże nasilenie, lecz nie wiąże się zwykle z dużą martwicą komórek wątrobowych. W przeciwieństwie do pacjentów z ostrym wirusowym zapaleniem wątroby, u chorych na leptospirozę obserwuje się stosunkowo małą aktywność aminotransferaz w stosunku do znacznie podwyższonego stężenia bilirubiny i aktywności fosfatazy alkalicznej (*alkaline phosphatase* – ALP). Charakterystyczny jest również znaczny wzrost stężenia kinazy kreatyninowej (*creatinine kinase* – CK) obserwowany u ok. 50% chorych w pierwszym tygodniu choroby. U wielu osób zakażonych krętkami *Leptospira* stwierdza się również zajęcie płuc, objawiające się kaszlem, dusznością, bólem w klatce piersiowej, krwiopluciem i niewydolnością oddechową. Opisywano również przypadki masywnego rozpadu mięśni szkieletowych, zapalenia mięśnia sercowego, osierdzia i martwiczego zapalenia trzustki. Zespół Weila obarczony jest śmiertelnością wynoszącą 5–15%, a zgon rzadko jest wynikiem niewydolności wątroby [1–3, 6, 8].

DIAGNOSTYKA

W rozpoznawaniu leptospirozy najczęściej wykorzystuje się badania serologiczne, jednak stężenia swoistych przeciwciał w klasie IgM osiągają zwykle wartości mierzalne dopiero w drugim tygodniu choroby. Badania wykonuje się metodą immunofluorescencji enzymatycznej (ELISA) lub za pomocą mikroskopowego testu aglutynacji (MAT). Test MAT jest badaniem specyficznym serotypowo, w którym surowica pacjenta ulega reakcji z zawiesiną żywych lub atenuo-

wanych leptospir. Metodą z wyboru jako test przesiewowy jest badanie ELISA (swoistość 90%, czułość 94%), natomiast za metodę referencyjną obecnie uznaje się test MAT, jednak wykonywany jest w niewielu laboratoriach. Do rozpoznania zakażenia konieczne jest stwierdzenie dużego stężenia swoistych przeciwciał w klasie IgM lub 4-krotny wzrost ich stężenia w kolejnych próbkach wykonywanych w ostrym okresie choroby oraz w fazie ustępowania objawów. Przeciwciała w klasie IgM mogą być wykrywalne przez kilka miesięcy lub lat po przebytej infekcji [1–3].

Izolacja leptospir z krwi lub płynu mózgowo-rdzeniowego jest możliwa w fazie bakteriemii podczas pierwszych 7–10 dni choroby oraz z moczu przez kilka tygodni, począwszy od drugiego tygodnia choroby. Ze względu na czasochłonność metody hodowlane są obecnie rzadko wykorzystywane w diagnostyce leptospirozy. Hodowla wymaga zastosowania specjalnych podłoży (Ellinghausena-McCullougha-Johnsona-Harrisa (EMJH), Fletchera lub Korthofa) oraz warunków wzrostu, a oczekiwanie na wynik jest długotrwałe [1–3, 8].

Metodą najbardziej czułą, swoistą i pozwalającą uzyskać wyniki w ostrej fazie choroby jest badanie genetyczne z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy (*real-time* PCR). Dla zachowania wysokiej czułości badania materiał powinien być pobrany przed rozpoczęciem lub krótko po rozpoczęciu antybiotykoterapii [3, 8].

LECZENIE

Podstawą terapii leptospirozy są antybiotykoterapia oraz w zależności od stanu pacjenta i zajęcia poszczególnych narządów – odpowiednie leczenie objawowe. Antybiotykoterapia rozpoczęta w ciągu pierwszych 5 dni od początku choroby najczęściej jest skuteczna i istotnie skraca czas trwania choroby. Terapia zwykle obejmuje podawanie penicyliny lub tetracyklin (doksycyklina w łagodniejszych przypadkach). Cefalosporyny III generacji (cefotaksym, ceftriaksone) cechują się taką samą skutecznością. W przypadku nadwrażliwości na penicyliny lub w łagodniejszych postaciach choroby zaleca się makrolidy [1–3, 8]. Ghose i wsp. przedstawili wyniki 2-letniego badania dotyczącego skuteczności tygodniowego podawania azytromycyny w dawce 15 mg/dobę. U 72% (u 491 spośród 682) pacjentów z leptospirozą uzyskano ustąpienie objawów i zalecono kontynuowanie leczenia przez kolejny tydzień. Według indyjskich autorów azytromycyna stanowi skuteczną alternatywę dla penicyliny, zwłaszcza w terapii pacjentów bez objawów narządowych, którzy mogą być leczeni ambulatoryjnie [9].

Stosowanie steroidoterapii w leczeniu leptospirozy jest kontrowersyjne. Według niektórych autorów

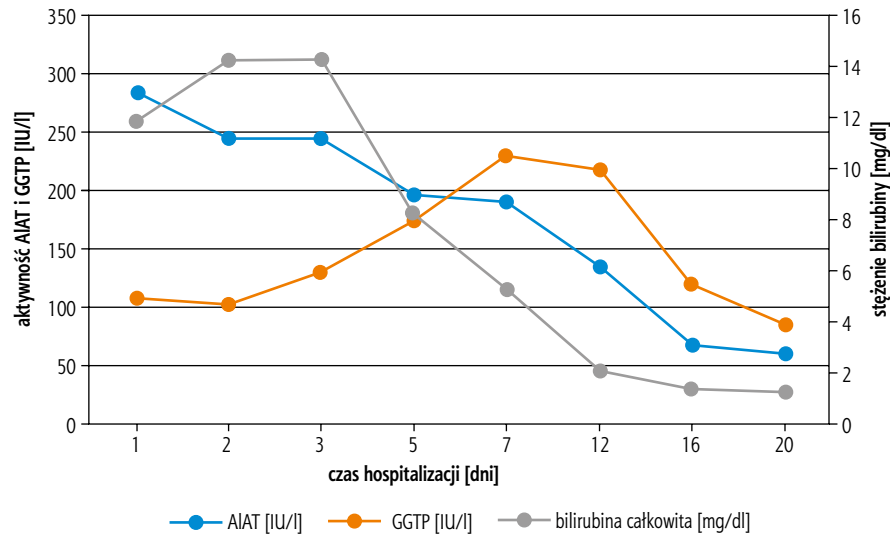
ciężkie postaci leptospirozy mają podłoże immunologiczne, dlatego też dożylnie podawanie metyloprednizolonu może być skuteczne [3]. Minor i Mohan opisali przypadek 28-letniego mężczyzny, u którego 8 dni po powrocie z południowo-wschodniej Azji wystąpiły gorączka z dreszczami, nocne poty, bóle głowy i mięśni, z rozpoznaną po 14 dniach trwania choroby ostrą niewydolnością nerek w przebiegu leptospirozy. W leczeniu zastosowano 2 dożylne dawki metyloprednizolonu, a następnie doustną steroidoterapię, bez antybiotykoterapii, i uzyskano całkowite wyleczenie [6].

W celu profilaktyki zakażeń związanych z narażeniem zawodowym należy stosować środki ochrony osobistej oraz odpowiedni ubiór i obuwie podczas uczestnictwa w sportach wodnych. Zaleca się dokładne umycie skóry po kontakcie z wodą i glebą w związku z wykonywaną pracą lub rekreacją. Istotne są również systematyczne szczepienie zwierząt hodowlanych i deratyzacja. Profilaktykę farmakologiczną zaleca się wyłącznie w uzasadnionych przypadkach, kiedy ryzyko zakażenia jest wysokie, np. u osób pracujących przy usuwaniu skutków powodzi. Wskazane jest podawanie doksycykliny w dawce 200 mg tygodniowo [3].

PRZYPADK KLINICZNY

Dziewczyna 17-letnia została przekazana 28 stycznia 2016 r. do tutejszego ośrodka ze szpitala rejonowego z powodu gorączki obecnej od 4 dni oraz wymiotów i zażółcenia skóry od 2 dni. Pacjentka od 3 dni otrzymywała cefuroksym z powodu ambulatoryjnie rozpoznanego zapalenia gardła. Przewlekłe objęta była opieką dermatologiczną z powodu trądziku, od początku stycznia 2016 r. otrzymywała również doksycyklinę. W wywiadzie podawała dodatkowo w okresie jesienno-zimowym udział w plenerowych zajęciach fizycznych (m.in. ćwiczenia na poligonach wojskowych). Przy przyjęciu pacjentka była w stanie ogólnym średnim, podsypiająca, wydolna krążeniowo-oddechowo, akcja serca wynosiła 120/min, ciśnienie tętnicze 110/60 mm Hg. W badaniu przedmiotowym z odchyień stwierdzono zażółcenie twardówek i skóry, zaczerwienione gardło z powiększonymi migdałkami podniebiennymi, powiększone i bolesne węzły chłonne szyjne oraz hepatosplenomegalie.

W wykonanych w dniu przyjęcia badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej 8 razy powyżej normy (AlAT 286 IU/l), aminotransferazy asparaginowej 6 razy powyżej normy (AspAT 197 IU/l) oraz γ -glutamylotranspeptydazy 3 razy powyżej normy (GGTP 109 IU/l), przy wysokim stężeniu bilirubiny całkowitej 11,83 mg/dl (w tym bilirubina bezpośrednia 9,74 mg/dl), podwyższone stężenie ALP 239 IU/l



RYCINA 3. Wyniki badań laboratoryjnych – aktywność ALAT, GGTP i stężenie bilirubiny w kolejnych dniach hospitalizacji

i kwasów żółciowych 68 $\mu\text{mol/l}$, hipercholesterolemię, hipertriglicydemię, hipoalbuminemię oraz podwyższone stężenie prokalcytoniny (PCT) 1,41 ng/ml przy małym stężeniu białka C-reaktywnego (CRP) 5,2 mg/l. Parametry nerkowe były prawidłowe, nie stwierdzono małopłytkowości i zaburzeń w układzie krzepnięcia. Ze względu na wykładniki uogólnionej reakcji zapalnej w leczeniu zastosowano cefotaksym. Pomimo antybiotykoterapii pacjentka przez 7 dni hospitalizacji gorączkowała do 39°C, zgłaszała osłabienie, bóle mięśni, głowy i brzucha, brak apetytu, nudności i wymioty. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych stwierdzono zwiększenie się stężenia bilirubiny do maks. 14,27 mg/dl w 3. dniu hospitalizacji, ALP do 353 IU/l oraz GGTP do 231 IU/l, unormalizowały się wskaźniki ostrego stanu zapalnego (ryc. 3). Posiewy krwi i moczu były jałowe. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej uwidoczono odczynowe zapalenie pęcherzyka żółciowego oraz hepatosplenomegalię z odczynem węzłowym we wnęce wątroby, obraz z badania rentgenograficznego (RTG) klatki piersiowej był prawidłowy. W gastroskopii opisano przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka i refluks żółciowy.

W związku z diagnostyką zapalenia wątroby z cholestazą wykluczono zakażenie cytomegalowirusem (CMV), wirusem zapalenia wątroby typu A, B, C (HAV, HBV, HCV), HIV, toksoplazmozę, chorobę Wilsona, niedobór α 1-antytrypsyny oraz choroby autoimmunologiczne. Serologicznie potwierdzono ostre zakażenie wirusem Eppsteina-Barr (EBV) (przeciwciała anty-EBV w klasie IgM dodatnie), jednak średnio ciężki stan ogólny pacjentki oraz znaczna hiperbilirubine mia nie korelowały z charakterystycznym przebiegiem mononukleozy zakaźnej. Również początkowe podej-

zenie toksycznego uszkodzenia wątroby wydawało się mało prawdopodobne (brak poprawy klinicznej i laboratoryjnej po odstawieniu doksycykliny). Z powodu braku skuteczności dotychczasowego leczenia w 7. dniu hospitalizacji dołączono deksametazon doustnie. W 8. dniu temperatura ciała się unormowała, a w kolejnych dniach żółtaczka i zgłaszane wcześniej dolegliwości ustąpiły, uzyskano również poprawę parametrów laboratoryjnych. W okresie zdrowienia otrzymano wyniki badań serologicznych (metoda ELISA) surowicy pobranej w 10. dniu choroby, które potwierdziły obecność przeciwciał przeciwko *Leptospira* spp. w klasie IgM w stężeniu 38,0 U/ml (norma < 15 U/ml). Nie przeprowadzono serotypowania. Pacjentkę w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu po 20 dniach hospitalizacji, nie stwierdzono powikłań.

ZABURZENIA FUNKCJI WĄTROBY W PRZEBIEGU LEPTOSPIROZY

W piśmiennictwie niewiele jest prac opisujących przebieg kliniczny leptospirozy u ludzi. Ze względu na niecharakterystyczne objawy oraz często łagodny, samoograniczający się przebieg niewymagający hospitalizacji choroba ta w wielu przypadkach jest nierozpoznana.

W Japonii, podobnie jak w Polsce, leptospiroza rzadko występuje w rejonach miejskich. W Tokio w 2014 r. stwierdzono 6 zakażeń krętkami *Leptospira*, które w większości były związane z narażeniem zawodowym. Kang i wsp. opisali przypadek 73-letniego, bezdomnego mężczyzny, który był hospitalizowany z powodu uogólnionej reakcji zapalnej przebiegającej z niewydolnością nerek i wątroby. Pacjent został

przyjęty do szpitala z powodu gorączki, tachykardii, tachypnoe oraz zaczerwienienia i wzmożonego ucieszenia lewego podudzia. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono leukocytozę (WBC 15 tys./ μ l) i nasilającą się do 3. dnia trombocytopenię (PLT min. 8 tys./ μ l), bez objawów skazy krwotocznej i współistniejących zaburzeń w układzie krzepnięcia, podwyższone stężenie CRP 16,02 mg/dl, duże stężenie CK 9048 IU/l, cechy niewydolności nerek (wysokie stężenie kreatyniny 5,11 mg/dl, eGFR 9,5 ml/min/1,73 m²) oraz mierną hipertransaminazemię (AlAT 153 IU/l, AspAT 272 IU/l), z narastającą hiperbilirubinemią do 8,1 mg/dl w 7. dniu hospitalizacji. Obrazy badania RTG klatki piersiowej i tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej były prawidłowe, posiewy krwi i moczu – jałowe. W leczeniu empirycznie zastosowano ceftriakson – od 3. dnia gorączka ustąpiła. W surowicy pobranej w 2. dniu pobytu stężenie swoistych przeciwciał wynosiło poniżej 50 U/ml (wynik ujemny), natomiast metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (*polimerase chain reaction* – PCR) potwierdzono zakażenie krętkami *Leptospira*. W badaniach serologicznych wykonanych w 9. dniu hospitalizacji obserwowano wzrost stężenia przeciwciał przeciwko *L. interrogans* i *L. borgpetersenii* do 400–1600 IU/ml (serokonwersja) [8].

Gerasymchuk i wsp. przedstawili również ciekawy przypadek leptospirozy u 48-letniego mężczyzny lezonego immunosupresyjnie z powodu przeszczepu nerki, u którego 1,5 roku po transplantacji wystąpiła ostra niewydolność nerek i wątroby. W wywiadzie odnotowano stany gorączkowe, osłabienie, wzmożoną potliwość, nawracającą biegunkę oraz zmniejszenie masy ciała obecne od kilku miesięcy, natomiast w badaniu przedmiotowym – żółtaczkę, hepatosplenomegalię i umiarkowane wodobrzusze. Dodatkowo pacjent podał, że jego kot zmarł 5 miesięcy wcześniej z powodu niewydolności nerek. W wykonanych przy przyjęciu badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone stężenie kreatyniny 2,6 mg/dl oraz hipertransaminazemię (AlAT 57 IU/l, AspAT 118 IU/l) z cholestazą (bilirubina całkowita 3,8 mg/dl, w tym bilirubina bezpośrednia 3,5 mg/dl; ALP 414 IU/l). Podczas hospitalizacji obserwowano wzrost stężenia bilirubiny do maks. 17,2 mg/dl, przy czym aktywność transaminaz nie przekraczała 3-krotności powyżej górnej granicy normy. Wykluczono zakażenie HAV, HBV, HCV, HIV i EBV, wykonano endoskopową cholangiopankreatografię wsteczną, nie stwierdzono nieprawidłowości w drogach żółciowych. W biopsji wątroby opisano zachowaną architekturę tego narządu z miernie nasilonymi zmianami cholestatycznymi, a po zastosowaniu specyficznych metod barwienia uwidoczniono leptospiry. W teście mikroskopowej

aglutynacji stwierdzono w surowicy obecność swoistych przeciwciał przeciwko *Leptospira interrogans* serotyp *icterohaemorrhagiae* w mianie 1 : 100. W terapii zastosowano penicylinę, zredukowano dawki leków immunosupresyjnych. Przebieg choroby powikłany był krwawieniem z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i zapaleniem płuc o etiologii *Acinetobacter baumannii* z wtórną posocznicą, co było przyczyną zgonu pacjenta [4].

Równie ciężki przebieg leptospirozy przedstawili Covic i wsp. W przebiegu zakażenia krętkami *Leptospira* doszło do niewydolności nerek i wątroby z encefalopatią wątrobową III°. Stwierdzono hipertransaminazemię (AlAT 535 IU/l, AspAT 279 IU/l) oraz hiperbilirubinemię 31,3 mg/dl, z czego 28,6 mg/dl stanowiła bilirubina bezpośrednia. Oprócz antybiotykoterapii, zastosowano dializę albuminową w systemie MARS (*molecular adsorbent recirculating system*) i uzyskano pełny powrót funkcji wątroby i nerek [10]. W niektórych przypadkach zakażenie krętkami *Leptospira* jest jednak przyżyciowo nierozpoznane. Shintaku i wsp. opisali wynik pośmiertnego badania wątroby 60-letniego pacjenta, który zmarł z powodu piorunującej niewydolności wątroby. Na podstawie badań histopatologicznych oraz posiewów krwi stwierdzono zakażenie *Leptospira interrogans* serotyp *icterohaemorrhagiae* [11].

Wszystkie powyższe przypadki leptospirozy, podobnie jak rozpoznany w naszym ośrodku, charakteryzowały się występowaniem zaburzeń funkcji wątroby w postaci zapalenia wątroby z cholestazą. W przebiegu leptospirozy ważną wskazówką diagnostyczną wydaje się obserwowany mierny wzrost aktywności aminotransferaz przy relatywnie dużym stężeniu bilirubiny, fosfatazy zasadowej i GGTP. Ostre cholestatyczne zapalenie wątroby u pacjentów z leptospirozą może przebiegać bez klinicznych i laboratoryjnych cech niewydolności wątroby aż do encefalopatii wątrobowej włącznie. Istotne jest odpowiednie leczenie wspomagające i objawowe oraz – przede wszystkim – możliwie szybko rozpoczęta celowana antybiotykoterapia.

WNIOSKI

Leptospiroza jest nadal rzadką w Polsce chorobą odzwierzęcą, jednak potencjalnie zagrażającą zdrowiu i życiu. Nie do końca rozpoznana skala zachorowań, pojawiające się nowe kwestie związane z epidemiologią choroby oraz szeroki zakres objawów wydają się wskazywać na potrzebę uwzględniania zakażenia krętkami *Leptospira* w diagnostyce różnicowej w codziennej praktyce klinicznej, zwłaszcza wśród pacjentów z żółtaczką i zapaleniem wątroby.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Speelman P, Hartskeerl R. Leptospiroza. W: Choroby zakaźne. Kasper LD, Fauci AS, Flisiak R (red. wyd. pol.). Czelej, Lublin 2012; 885-91.
2. Grzeszczuk A. Leptospirozy. W: Choroby zakaźne i pasożytnicze. II wyd. Cianciara J, Juszczak J (red.). Czelej, Lublin 2012; 962-4.
3. Forbes AE, Zochowski WJ, Dubrey SW, Sivaprakasam V. Leptospirosis and Weil's disease in the UK. *Q J Med* 2012; 105: 1151-62.
4. Gerasymchuk L, Swami A, Carpenter CF, et al. Case of fulminant leptospirosis in a renal transplant patient. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 454-7.
5. Wasinski B. Leptospiroza – aktualne problemy. *Przegl Epidemiol* 2011; 65: 471-6.
6. Minor K, Mohan A. Severe leptospirosis: treatment with intravenous corticosteroids and supportive care. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 449.e1-2.
7. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w latach 1999-2015; http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#04, data dostępu 29.12.2016.
8. Kang YM, Hagiwara A, Uemura T. Leptospirosis infection in a homeless patient in December in Tokyo: a case report. *J Med Case Rep* 2015; 9: 198.
9. Ghose M, Maulana AB, Mohamed Ali MG, Sarasa VD. A two-year study of the efficacy of azithromycin in the treatment of leptospirosis in humans. *Indian J Med Microbiol* 2006; 24: 345-6.
10. Covic A, Maftai ID, Gusbeth-Tatomir P. Acute liver failure due to leptospirosis successfully treated with MARS (molecular adsorbent recirculating system) dialysis. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 313-6.
11. Shintaku M, Itoh H, Tsutsumi Y. Weil's disease (leptospirosis) manifesting as fulminant hepatic failure: report of an autopsy care. *Pathol Res Pract* 2014; 210: 1134-7.

PRACA POGLĄDOWA

Manifestacje wątrobowo-żółciowe nieswoistych chorób zapalnych jelit

Hepato-biliary manifestations in inflammatory bowel diseases

Karolina Radwan

Pracownia Endoskopowa, Szpital Specjalistyczny Pro-Familia
w Rzeszowie**ADRES DO KORESPONDENCJI:** Karolina Radwan, Pracownia Endoskopowa, Szpital Specjalistyczny Pro-Familia, ul. Witolda 6B, 35-001 Rzeszów, e-mail: caror@wp.pl**STRESZCZENIE**

Manifestacje wątrobowo-żółciowe (MWŻ) stanowią jedne z najczęstszych objawów pozajelitowych nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ), obejmujących wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) i chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC). Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, czyli tzw. testów wątrobowych, stwierdza się u ok. 30% pacjentów z NChZJ. Manifestacje wątrobowo-żółciowe można podzielić na kilka grup. Do pierwszej zalicza się MWŻ powstające wskutek takich samych mechanizmów immunopatogenetycznych, które odgrywają rolę w rozwoju zmian jelitowych w NChZJ. Należy tu pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC), pierwotne stwardniające zapalenie drobnych kanalików żółciowych (*small-duct PSC*), zespół nakładania PSC/autoimmunologiczne zapalenie wątroby (PSC/AIH). Druga grupa obejmuje MWŻ będące wynikiem zaburzeń patofizjologicznych występujących w NChZJ, takie jak kamica żółciowa, zakrzepica żyły wrotnej i ropnie wątroby. Trzecią grupę stanowią objawy niepożądane leków stosowanych w NChZJ. Odrębną grupą są rzadziej występujące choroby wątroby i dróg żółciowych obserwowane w przebiegu NChZJ, takie jak zapalenie dróg żółciowych IgG4, pierwotna marskość żółciowa (PBC), stłuszczenie wątroby, ziarniniakowe zapalenie wątroby oraz amyloidoza. Znajomość chorób wątroby i dróg żółciowych u pacjentów z NChZJ umożliwia wczesne rozpoznanie i odpowiednie postępowanie terapeutyczne. Współpraca gastroenterologów, hepatologów, lekarzy chorób zakaźnych i chirurgów pozwala na wyleczenie lub przynajmniej zminimalizowanie niekorzystnych skutków schorzeń wątroby i dróg żółciowych w przebiegu NChZJ.

SŁOWA KLUCZOWE: nieswoiste choroby zapalne jelit, manifestacje pozajelitowe nieswoistych chorób zapalnych jelit, choroby wątroby i dróg żółciowych, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych.**ABSTRACT**

Hepatobiliary manifestations (HBM) constitute some of the most common extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease (IBD), comprising ulcerative colitis (UC), and Crohn's disease (CD). Abnormal liver biochemical tests are present in up to 30% of patients with IBD. The HBM may be divided into several groups. The first group includes HBM, sharing similar immunopathogenic mechanisms responsible for inflammatory abnormalities in the intestines in IBD, such as: primary sclerosing cholangitis (PSC), small-duct PSC, PSC/autoimmune hepatitis overlap (PSC/AIH). The second group are diseases resulting from physiopathological changes seen in IBD, including gall-stones, portal vein thrombosis and hepatic abscess. The third setting of hepatic disorders related to adverse effects associated with treatment of IBD. A separate group form less common HBM that have been described in association with IBD like IgG4 cholangitis, primary biliary cirrhosis (PBC), fatty liver, granulomatous hepatitis and amyloidosis. Awareness and knowledge of hepato-biliary diseases in IBD will allow clinicians to early diagnosis and proper management. Interdisciplinary coordination of gastroenterologists, hepatologists, doctors of infectious diseases and sometimes surgeons makes it possible to cure or at least alleviate the symptoms of HBM in patients with IBD.

KEY WORDS: inflammatory bowel disease, extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease, hepatobiliary disorders, primary sclerosing cholangitis.

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ), obejmujące wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) i chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC), są przewlekłymi schorzeniami o nawrotowym przebiegu i nieznaną etiologią. Rozwój NChZJ uwarunkowany jest czynnikami genetycznymi oraz środowiskowymi, a w patomechanizmie zasadniczą rolę odgrywają zaburzenia odpowiedzi immunologicznej [1]. W przebiegu NChZJ, oprócz charakterystycznych dolegliwości jelitowych, takich jak biegunka, bóle brzucha czy krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, w 1/3 przypadków występują objawy pozajelitowe dotyczące m.in. skóry, oczu, układu kostno-stawowego, wątroby i dróg żółciowych [2]. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, tzw. testów wątrobowych, takich jak stężenie bilirubiny, aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT), fosfatazy alkalicznej (*alkaline phosphatase* – ALP), γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP), stwierdza się u ok. 30% pacjentów z NChZJ [3].

Manifestacje wątrobowo-żółciowe (MWŻ) stanowią jedno z najczęstszych objawów pozajelitowych NChZJ. Wyróżnia się trzy następujące grupy MWŻ:

- 1) MWŻ powstające wskutek takich samych mechanizmów immunopatogenetycznych, które odgrywają zasadniczą rolę w rozwoju zmian jelitowych w przebiegu NChZJ. Zalicza się do nich:
 - pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (*primary sclerosing cholangitis* – PSC),
 - pierwotne stwardniające zapalenie drobnych kanalików żółciowych (*small-duct PSC*), określane dawniej jako *pericholangitis*,
 - zespół nakładania – PSC/autoimmunologiczne zapalenie wątroby (*autoimmune hepatitis* – AIH) – PSC/AIH *overlap syndrome*.
- 2) MWŻ będące skutkiem zaburzeń patofizjologicznych występujących w NChZJ, takie jak kamica żółciowa, zakrzepica żyły wrotnej i ropnie wątroby.
- 3) MWŻ stanowiące objawy niepożądane leków stosowanych w NChZJ, związane z ich hepatotoksycznością, reaktywacją zakażeń wirusami zapalenia wątroby typu B, jak również z rozwojem niektórych nowotworów [chłoniaki, w tym chłoniak wątrobowo-śledzionowy z komórek T (*hepatosplenic T-cell lymphoma* – HSTCL)].

Odrębną grupę stanowią rzadziej występujące choroby wątroby i dróg żółciowych obserwowane w przebiegu NChZJ, takie jak zapalenie dróg żółciowych IgG4, pierwotna marskość żółciowa (*primary biliary cirrhosis* – PBC), obecnie określana jako pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (*primary biliary cholangitis* – PBC), stłuszczenie wątroby, ziarniakowe zapalenie wątroby oraz amyloidoza [4].

MANIFESTACJE WĄTROBOWO-ŻÓŁCIOWE NIESWOISTYCH CHOROÓB ZAPALNYCH JELIT WYWOŁANE WSPÓLNYMI MECHANIZMAMI IMMUNOPATOGENETYCZNYMI

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych jest przewlekłym, postępującym procesem zapalno-włókniejącym zewnątrz- i wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, który występuje najczęściej (choć nie zawsze) w przebiegu NChZJ. Charakteryzuje się przewlekłą cholestazą związaną z uszkodzeniem nabłonka dróg żółciowych (NŻ) i powstawaniem wieloodcinkowych przewężeń drzewa żółciowego. Przewlekłe zapalenie prowadzi do włóknienia obejmującego z czasem także miąższ wątroby, rozwoju marskości wątroby ze wszystkimi jej następstwami, takimi jak niewydolność tego narządu, oraz do rozwoju pierwotnego raka dróg żółciowych. Określenie „pierwotne” w nazwie PSC odzwierciedla brak zdefiniowanego jednoznacznie czynnika etiologicznego. W przeciwieństwie do tego przyczyny „wtórnych” zwłókniających zapaleń dróg żółciowych są znane, takie jak kamica przewodowa, zakażenia, następstwa zabiegów chirurgicznych, niedrożność tętnicy wątrobowej, środki chemiczne oraz leki [5].

Związek PSC z NChZJ opisano po raz pierwszy w 1965 r. i od tego czasu PSC uważane jest za jedną z najczęstszych MWŻ zapaleń jelit [3]. Blisko 70–80% pacjentów z PSC ma jednocześnie NChZJ, natomiast u ok. 1,4–7,5% pacjentów z NChZJ występuje PSC w przebiegu choroby [6]. Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano współistnienie PSC i NChZJ, 85–90% ma WZJG, natomiast pozostali ChLC [7]. Choroba najczęściej występuje u mężczyzn w młodym i średnim wieku. Opisywano także rodzinne jej występowanie [8]. Wykazano, że podobnie jak w przypadku WZJG palenie tytoniu zmniejsza ryzyko rozwoju PSC [9].

Etiopatogeneza

Etiopatogeneza PSC nie jest dotąd dokładnie poznana. Prawdopodobnie w rozwoju choroby bierze udział wiele czynników, w tym genetycznych i środowiskowych. O roli podłoża genetycznego może świadczyć zwiększone (9–36-krotne) ryzyko rozwoju PSC u krewnych pierwszego stopnia osoby chorej [10]. Stwierdzono wiele genów, szczególnie z grupy antygenów układu zgodności tkankowej (*major histocompatibility complex* – MHC) klasy II, których obecność zwiększa podatność na PSC. Są to m.in. haplotypy, takie jak: HLA-DRB1*1501-DQB1*0602, HLA-DRB1*

1301-DQB1* 0603, HLA-A1-B8-DRB1* 0301-DQB1* 0201 [8, 11]. Ostatnie badania genomu (*genome-wide association studies* – GWAS) potwierdziły zwiększone ryzyko rozwoju PSC związane z antygenami MHC. Stwierdzono także zwiększoną podatność na PSC u chorych, którzy mają inne niż MHC warianty genowe, przy czym związek tych genów był silniejszy z PSC niż z NChZJ. Wskazuje to na zróżnicowanie podłoża genetycznego obu tych powiązanych ze sobą chorób [8]. Geny zwiększające podatność na PSC przeważnie odpowiadają za produkcję białek biorących udział w regulacji mechanizmów odpornościowych.

Istnieje wiele przesłanek wskazujących na udział reakcji immunologicznych w patogenezie PSC. U pacjentów z tym schorzeniem częściej stwierdza się współistnienie licznych chorób o charakterze autoimmunologicznym, dotyczących innych niż wątroba czy jelita narządów, takich jak zapalenie tarczycy, cukrzyca typu 1 [12]. Świadczą o tym także zmiany immunopatologiczne, takie jak stwierdzone w PSC limfocytarne nacieki w drogach żółciowych i przestrzeniach wrotnych. Jednak PSC różni się od innych chorób autoimmunologicznych częstszym występowaniem u mężczyzn i brakiem zadowalającej odpowiedzi na leki stosowane w tych chorobach, takie jak glikokortykosteroidy czy leki immunosupresyjne [5].

Już przed wielu laty wykazano, że podobieństwo antygenowe powoduje, że autoprzeciwciała powstające w przebiegu NChZJ reagują nie tylko z nabłonkiem okrężnicy, lecz także z NŻ, co może tłumaczyć występowanie zmian zapalnych w narządach odległych od jelit, takich jak wątroba i drogi żółciowe [13].

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych charakteryzuje się częstym występowaniem niespecyficznych autoprzeciwciał, takich jak przeciwciała przeciwwądrowe, przeciwkardiolipinowe, przeciwmitchondrialne czy przeciwko tyreoperoksydazie [14]. Nietypowe przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – ANCA) stwierdza się w ponad 80% przypadków PSC [15]. Nie są one swoiste dla PSC, gdyż występują także w WZJG (60–87%) i AIH (50–96%) [16]. Ostatnio zidentyfikowano autoantygen dla atypowych ANCA, którym jest białko β -tubulina – izotyp 5 (TBB5) [17]. Ponieważ ludzka TBB5 wykazuje znaczne podobieństwo z niektórymi białkami bakteryjnymi, spowodowało to, że zaczęto rozważać udział flory bakteryjnej jako czynnik wzbudzający nieprawidłową reakcję immunologiczną w PSC. Podobieństwo immunologiczne określane terminem „molekularnej mimikry” powoduje, że przeciwciała przeciwko pewnym elementom struktury bakteryjnej mogą także uszkadzać NŻ [4]. Należy jednak zaznaczyć, że nie stwierdzono korelacji pomiędzy ANCA i klinicznymi

parametrami PSC, jak również utrzymywania się mian ANCA po transplantacji wątroby czy kolektomii, co podważa rolę tych przeciwciał w rozwoju PSC [5, 18].

U pacjentów z PSC wykazano obecność we krwi autoprzeciwciał przeciwko powierzchniowym antygenom NŻ. Przeciwciała te występują znamienne częściej w PSC niż w PBC czy AIH. Zwiększają one ekspresję CD44 na NŻ oraz pobudzają produkcję prozapalnej interleukiny 6 (IL-6). Cytokina ta wpływa na proliferację NŻ i hamuje jego apoptozę. Zwiększone stężenie IL-6 w żółci stwierdza się w zapaleniu dróg żółciowych. Utrzymująca się zwiększona produkcja IL-6 może przynajmniej częściowo odpowiadać za morfologiczne zmiany w przewodach żółciowych obserwowane w przebiegu PSC [19].

W prawidłowych warunkach NŻ wykazuje ekspresję jedynie antygenów tkankowych klasy I (HLA-I), natomiast w PSC stwierdza się nieprawidłową ekspresję antygenów klasy II (HLA-DR, DP i DQ) [5]. Podobne zjawisko występuje także w zmienionej zapalnie błonie śluzowej w przebiegu NChZJ [20]. Ze względu na fakt, że komórki wykazujące ekspresję antygenów tkankowych mogą zachowywać się jak komórki prezentujące antygen (*antigen-presenting cell* – APC), nieprawidłowa ekspresja HLA-DR na NŻ może odpowiadać za wzbudzenie i/lub podtrzymywanie reakcji immunologiczno-zapalnej w PSC [5].

Gromadzenie się w przestrzeniach wrotnych aktywowanych komórek efektorowych, głównie limfocytów T, o prozapalnym, destrukcyjnym działaniu jest charakterystyczną cechą zmian histopatologicznych w PSC [8]. Są to najczęściej limfocyty Th17, których liczba w naciekach wrotnych w PSC jest znacznie zwiększona w porównaniu z liczbą w AIH czy stłuszczeniowym zapaleniu wątroby [21]. Około 20% limfocytów w wątrobie chorych z PSC stanowią efektorowe komórki pamięci o fenotypie $\alpha 4\beta 7^+ CCR9^+$ [22]. Aktywacja komórek następuje w zmienionej zapalnie tkance jelita w przebiegu NChZJ. Komórki te migrują następnie do przestrzeni wrotnych i tkanki otaczającej kanaliki żółciowe, przy współdziałaniu chemokin oraz cząsteczek adhezyjnych. U pacjentów z PSC stwierdzono zwiększoną ekspresję chemokin, takich jak CCL21, CCL25, CCL28, CXCL12 i CXCL16. Pobudzenie CCL25 i CCL28 prowadzi z kolei do aktywacji integrzyn, w tym integryny $\alpha 4\beta 7$ umożliwiającej wiązanie limfocytów z cząsteczkami adhezyjnymi MAdCAM-1 (*mucosal addressin cell adhesion molecule-1*), VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) i VAP1 (*vascular adhesion protein-1*) [8, 23]. Początkowo sądzono, że zwiększona ekspresja cząsteczki MAdCAM, odgrywającej zasadniczą rolę w procesie migracji limfocytów z naczyń krwionośnych do ogniska zapalnego, ograniczona jest jedynie do śródbłonka naczyń jelit, zmienio-

nych zapalnie w przebiegu NChZJ. Okazało się jednak, że ekspresję MAdCAM-1 i innych cząsteczek adhezyjnych stwierdza się także na śródbłonku naczyń wątroby w stanach zapalnych, takich jak PSC [24]. Z kolei ekspresja VAP-1, obecna zwykle w naczyniach wątroby, obserwowana jest w NChZJ również w jelicie [25]. Obserwacje te były podstawą do podjęcia prób leczenia PSC za pomocą biologicznych preparatów antyintegrynowych, takich jak wedolizumab [26]. Po wniknięciu limfocytów do przestrzeni wrotnych CXCL12 i CXCL16 zwiększają wiązanie tych limfocytów do NŻ [23]. Długo żyjące komórki pamięci o fenotypie $\alpha 4\beta 7^+CCR9^+$, aktywowane w jelicie przez komórki dendrytyczne, mogą długo utrzymywać się w krążeniu i po recyrkulacji do wątroby być odpowiedzialne za wystąpienie PSC u pacjentów z WZJG, nawet w ciągu kilku lat po kolektomii [27].

Ostatnio podkreśla się istotną rolę mikroflory jelitowej w rozwoju PSC.

Podobieństwo antygenowe niektórych elementów struktury bakterii i NŻ („mimikra molekularna”) może u predysponowanych genetycznie osobników powodować powstawanie przeciwciał reagujących zarówno z drobnoustrojem, jak i komórkami kanalików żółciowych [5]. Translokacja bakterii jelitowych i absorpcja endotoksyn bakteryjnych przez wykazującą zwiększoną przepuszczalność błonę śluzową jelita zmienionego zapalnie do krążenia wrotnego i wątroby przyczynia się do pobudzenia układu immunologicznego i zapalenia dróg żółciowych. Proces ten jest obecnie uznawany za najważniejszy mechanizm powstawania PSC. Uwalnianie z komórek Kupffera chemokiny i cytokiny stymulują napływ do przestrzeni wrotnych makrofagów, limfocytów, aktywowanych neutrofilów i fibroblastów, odpowiedzialnych za rozwój reakcji zapalno-destrukcyjnych i włóknienie w obrębie przewodów żółciowych [28]. Poparciem tego mechanizmu patogenetycznego są doświadczenia na modelach zwierzęcych. Wprowadzenie bakterii jelitowych do układu wrotnego szczura spowodowało rozwój zmian zapalnych w wątrobie podobnych do PSC [29]. Wykazano także, że ekspozycja NŻ na lipopolisacharydy bakteryjne może prowadzić do uszkodzenia tzw. połączeń ścisłych (*tight junctions*), zwiększenia przepuszczalności NŻ i przeciekania licznych substancji (w tym kwasów żółciowych) do przestrzeni wrotnych z pobudzeniem odczynu zapalnego [30]. Stwierdzono, że NŻ pacjentów z PSC wydziela duże ilości IL-8 pod wpływem nawracającej ekspozycji na endotoksyny bakteryjne, co także może odgrywać rolę w podtrzymywaniu zapalenia [31].

O roli bakterii w powstawaniu PSC świadczy fakt, że antybiotykoterapia może powodować obniżenie aktywności enzymów cholestatycznych (ALP) u pacjen-

tów z tą chorobą, chociaż nie ma dowodu na skuteczność tego leczenia w hamowaniu progresji PSC [8].

Odmienności składu mikroflory jelitowej (dysbioza) w NChZJ, podobnie jak w PSC, są ostatnio tematem bardzo wielu doniesień. Wiadomo, że w NChZJ zmniejszony jest stopień zróżnicowania gatunków bakteryjnych. Obniżony jest udział bakterii, takich jak *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium adolescentis* czy *Dialister divisus*, czyli o działaniu przeciwzapalnym i produkujących krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (kwas masłowy i propionowy). Stwierdza się natomiast zwiększony odsetek prozapalnych adhezyjno-inwazyjnych szczepów *Escherichia coli* (AIEC), *Fusobacterium varium* czy degradujący śluz jelitowy *Ruminococcus gnavus* [32]. Dysbioza w PSC, obok pewnych wspólnych cech z NChZJ, charakteryzuje się wyraźnymi różnicami nie tylko w stosunku do osób zdrowych, lecz także do osób z NChZJ bez towarzyszącego PSC. W PSC wykazano dodatnią korelację między udziałem bakterii rodzaju *Enterococcus* a aktywnością ALP, co sugeruje związek tych bakterii z ciężkością choroby [33]. Nadal jednak związek odmienności mikroflory jelitowej z rozwojem zarówno NChZJ, jak i PSC nie jest do końca poznany i wymaga dalszych badań.

Obraz kliniczny i rozpoznanie

W ponad połowie przypadków chorzy na początku nie mają żadnych dolegliwości, a rozpoznanie ustala się przypadkowo, np. przy wykonywaniu badań biochemicznych krwi. Jednak w ciągu ok. 5 lat po rozpoznaniu ponad 20% pacjentów spośród tej grupy zgłasza objawy, a po 6 latach u ok. 75% obserwuje się cechy progresji choroby (biochemiczne, radiologiczne) [34]. Najczęstszymi objawami PSC są: zmęczenie, świąd skóry, bóle brzucha, żółtaczka, stany podgorączkowe [3, 4, 8].

W badaniach krwi stwierdza się zwykle podwyższoną aktywność ALP jako objaw cholestazy, ale stężenia bilirubiny mogą być prawidłowe lub tylko nieznacznie podwyższone. Znaczny wzrost stężenia bilirubiny występuje przy dużym zwężeniu lub zwężeniach w obrębie drzewa żółciowego. Aktywności AlAT i AspAT są często prawidłowe, a gdy są bardzo wysokie może to wskazywać na ostrą niedrożność dróg żółciowych lub zespół nakładania PSC/AIH. Stężenie albumin, parametry krzepnięcia, liczba płytek krwi są początkowo w normie. Ulegają zaburzeniom w okresie progresji PSC do marskości wątroby z nadciśnieniem wrotnym [3, 8].

Podstawą rozpoznania są badania obrazowe, takie jak ultrasonografia (USG), endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (ECPW), cholangiografia rezonansu magnetycznego (MRCP), a w niektórych przypadkach – biopsja wątroby.

Ultrasonografia jamy brzusznej jest zwykle pierwszym badaniem diagnostycznym u pacjentów z biochemicznymi cechami cholestazy. Stosowana zwykle jako badanie skriningowe wskazuje przy stwierdzeniu obecności poszerzonych dróg żółciowych na konieczność wdrożenia kolejnych, bardziej czułych metod diagnostycznych. Prawidłowy obraz ultrasonograficzny nie wyklucza jednak rozpoznania PSC, zwłaszcza w początkowych jego stadiach.

Cholangiografia jest najskuteczniejszą metodą rozpoznania PSC. Charakterystyczny jest obraz wieloodcinkowych zwężeń w obrębie drzewa żółciowego, poprzedzielanych prawidłowymi lub częściej poszerzonymi odcinkami. Zmiany są zwykle rozsiane, ale u ok. 25% chorych nieprawidłowości dotyczą tylko dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych [35]. Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna jest diagnostyczną i terapeutyczną metodą stosowaną w PSC, obarczoną jednak ryzykiem wystąpienia powikłań w postaci ostrego zapalenia trzustki. Dlatego też stosuje się ją tam, gdzie przewiduje się zabiegi terapeutyczne, odbarczające, takie jak dylatacja balonowa zwężeń czy założenie protezy do dróg żółciowych. Cholangiografia rezonansu magnetycznego określana jest jako złoty standard w rozpoznawaniu PSC. Jest metodą nieznacznie mniej czułą i specyficzną od ECPW, jednak nieinwazyjną i umożliwiającą zobrazowanie zmian proksymalnych do zwężenia. Uzyskuje się obraz miąższu wątroby, a nie tylko drzewa żółciowego [36].

Biopsja wątroby zwykle nie jest konieczna do rozpoznania PSC, ale ma znaczenie przy podejrzeniu zapalenia drobnych kanalików żółciowych lub zespołu nakładania PSC/AIH. Obraz histopatologiczny jest czasem trudny do interpretacji, ponieważ charakterystyczny obraz koncentrycznego zwłóknienia wokół przewodów żółciowych (*onion skinning*) jest rzadko spotykany [37].

Historia naturalna, następstwa i powikłania

Zarówno chorzy bez objawów PSC, jak i z objawami tej choroby mają skrócony czas przeżycia w stosunku do populacji ogólnej. Średni czas przeżycia bez transplantacji wątroby wynosi 10–12 lat. Okres przeżycia jest zdecydowanie krótszy u chorych z objawami schorzenia w momencie rozpoznania [4, 34]. Postępujący charakter PSC prowadzi zwykle do rozwoju marskości wątroby z nadciśnieniem wrotnym (żylaki przełyku, wodobrzusze) i niewydolności tego narządu. Skala Mayo (*Composite Mayo Risk Score*) oparta na takich parametrach, jak wiek, stężenie bilirubiny, albumin i aktywność AspAT pozwala na określenie progresji choroby i rokowanie [38]. Innymi powikłaniami PSC są nawracające epizody zapalenia dróg żółciowych (*cholangitis*) występują-

ce u ok. 10–15% chorych [8] oraz pierwotny rak dróg żółciowych (RDŻ) (*cholangiocarcinoma*), z roczną zapadalnością 0,6–10% [39]. Rozwój RDŻ jest całkowicie nieprzewidywalny, a do czynników ryzyka zalicza się: współistniejącą NChZJ, marskość wątroby, dominujące zwężenie dróg żółciowych oraz spożywanie alkoholu [3]. O podejrzeniu rozwoju RDŻ w przebiegu PSC może świadczyć nasilenie żółtaczki, utrata masy ciała i bóle brzucha. Rozpoznanie RDŻ we wczesnym okresie jest zwykle trudne, gdyż metody obrazowe i szczerotekowanie dróg żółciowych z oceną cytologiczną cechują się małą czułością. Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna i badania cytologiczne charakteryzują się dużą specyficznością [40]. Rokowanie w RDŻ jest zdecydowanie złe. Dwa lata od momentu rozpoznania przeżywa jedynie ok. 10% chorych [3]. Stosowany przez *Mayo Clinic* program nadzoru onkologicznego w kierunku RDŻ obejmuje coroczne wykonywanie USG i MRCP oraz oznaczanie antygenu CA19-9. Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna powinna być wykonywana u chorych z podwyższonym CA19-9 i/lub stwierdzeniem dominującego zwężenia [41]. Oznaczenie CA19-9 we krwi nie jest testem zbyt czułym, jednak wartości powyżej 130 U/l przy braku zapalenia dróg żółciowych umożliwiają wykrycie RDŻ z czułością 79% i swoistością 98% [42]. U pacjentów z PSC istnieje także zwiększone ryzyko wystąpienia raka trzustki, raka pęcherzyka żółciowego, a w towarzyszącym PSC WZJG – raka jelita grubego (RJG) (*colorectal cancer*). Zwiększone ryzyko rozwoju RJG w przebiegu PSC nie wiąże się z ciężkością czy czasem trwania PSC. Utrzymuje się natomiast nawet po transplantacji wątroby lub kolektomii z wytworzeniem zbiornika jelitowego (*pouch*) [3, 4]. Dlatego też pacjenci z PSC i WZJG powinni podlegać ścisłemu nadzorowi onkologicznemu. Należy u tych chorych wykonywać co roku kolonoskopię z oceną histopatologiczną pobranych wycinków [43].

Nieswoiste choroby zapalne jelit u pacjentów z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych

Chorzy, u których rozpoznano PSC, powinni mieć wykonaną kolonoskopię z biopsjami śluzówki w celu poszukiwania zmian zapalnych w jelicie grubym, nawet jeśli nie mają charakterystycznych objawów NChZJ. U większości pacjentów z PSC stwierdza się WZJG o specyficznym fenotypie. Zmiany zapalne obejmują najczęściej całą okrężnicę (*pancolitis*), jednak zwykle bez zajęcia odbytnicy, natomiast ze zmianami w końcowym odcinku jelita krętego (*backwash ileitis*). Pacjenci z PSC i WZJG mają mniejszą aktywność zmian zapalnych w jelicie i łagodniejszy przebieg w porównaniu z chorymi z WZJG bez PSC. W przypadku kolek-

tomii z wytworzeniem zbiornika zwiększone jest ryzyko wystąpienia zapalenia tego zbiornika (*pouchitis*) lub w przypadku proktokolektomii z ileostomią częściej powstają żylaki w okolicy stomii [8, 44].

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych może mieć początek po kolektomii, jak również NChZJ może pojawić się po transplantacji wątroby. Podobnie u pacjentów ze zdiagnozowanym PSC bez NChZJ zmiany zapalne w jelicie i RJG mogą powstać w dalszym przebiegu choroby. Dlatego też zaleca się, żeby u chorych z PSC, nawet bez NChZJ, powtarzać kolonoskopię co ok. 5 lat w celu wykluczenia lub potwierdzenia rozwoju zapalenia jelit [45]. Ostatnie obserwacje wskazują na odwrotną prognostyczną zależność PSC i NChZJ. Szybko postępujące, ciężkie PSC wiąże się zwykle z łagodniejszym przebiegiem zapalenia jelit (zwykle WZJG), niewymagającym kolektomii i odwrotnie – u chorych z umiarkowanym i łagodnym PSC istnieje częściej wskazanie do kolektomii i zwiększone ryzyko rozwoju RJG [46].

Leczenie

Postępowanie terapeutyczne w PSC w przebiegu NChZJ i bez towarzyszącego zapalenia jelit się nie różni. Dotychczas nie ma skutecznego leku hamującego progresję PSC i zmieniającego historię naturalną choroby. Kwas ursodezoksycholowy (UDCA) w dawce 13–15 mg/kg m.c./dobę, jak wykazano w próbie klinicznej z randomizacją, powodował poprawę wskaźników biochemicznych, ale nie miał wpływu na obraz histopatologiczny wątroby czy okres przeżycia do transplantacji wątroby [47]. W innym badaniu z zastosowaniem UDCA w dawce 17–23 mg/kg m.c./dobę nie stwierdzono skuteczności tego leku w zakresie zmniejszenia śmiertelności, konieczności transplantacji wątroby czy zmniejszenia częstości występowania RDŻ [48]. Próba zastosowania UDCA w większych dawkach (28–30 mg/kg m.c./dobę) została przerwana ze względu na dużą liczbę objawów niepożądanych. W ostatnio opublikowanej metaanalizie obejmującej 8 prób klinicznych z randomizacją nie wykazano skuteczności standardowych lub dużych dawek UDCA w leczeniu PSC w zakresie obrazu histopatologicznego, śmiertelności czy rozwoju RDŻ [49]. Dlatego też żadne z europejskich i światowych wytycznych nie rekomendują stosowania UDCA w terapii PSC. Jedynym wskazaniem rekomendowanym m.in. przez *American Gastroenterological Association* (AGA) jest podawanie UDCA w standardowych dawkach jako leku chemoprotekcyjnego zmniejszającego ryzyko wystąpienia RJG u pacjentów z PSC i WZJG [50]. Glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne i infliksymab nie wykazują skuteczności w leczeniu PSC [8, 51].

Terapia endoskopowa PSC jest wskazana u chorych z szybko narastającą żółtaczką, świądem skóry i podejrzeniem RDŻ. Tak zwane zwężenie dominujące, które polega na przewężeniu przewodu wątrobowego wspólnego mniej niż 1 mm lub przewodu żółciowego wspólnego poniżej 1,5 mm, występuje u ok. 20–50% chorych [8]. Poszerzenie (dylatacja) za pomocą balonu z umieszczeniem protezy żółciowej lub bez jej umieszczenia poprawia, przynajmniej czasowo, wskaźniki laboratoryjne i radiologiczne oraz zmniejsza nasilenie objawów klinicznych, jednak nie zapobiega progresji choroby [3]. Dylatacja i dylatacja z założeniem protezy w miejscu zwężenia mają podobną skuteczność, ale proteza zwiększa ryzyko rozwoju zapalenia dróg żółciowych. Dlatego też ten drugi rodzaj zabiegu wykonuje się w przypadkach niezadowalającej odpowiedzi po dylatacji. W niektórych sytuacjach przy dominującym zwężeniu w proksymalnym odcinku drzewa żółciowego, anomaliach anatomicznych lub braku poprawy po terapii endoskopowej niezbędny jest drenaż zewnętrzny. Ze względu na duże ryzyko wystąpienia zapalenia dróg żółciowych po zabiegach endoskopowych czy drenujących wskazana jest profilaktyczna antybiotykoterapia [52].

Transplantacja wątroby (TW) jest jedynym skutecznym sposobem leczenia w późnych stadiach PSC. Optymalny czas skierowania pacjenta z PSC na transplantację jest bardzo trudny do ustalenia, ponieważ pacjenci nawet z zaawansowaną chorobą mogą nie mieć charakterystycznych cech niewydolności wątroby, takich jak hipalbuminemia czy nadciśnienie wrotne, stanowiących charakterystyczne kryteria TW z innych wskazań [4]. Rezultaty TW w PSC są dobre. Przeżycie 5- i 10-letnie stwierdza się odpowiednio u 85% i 70% chorych [52], jednak u ok. 20–25% pacjentów następuje nawrót PSC w przeszczepionej wątrobie [53]. U chorych po kolektomii z powodu WZJG wykonanej przed TW występuje mniejsze ryzyko nawrotu PSC.

Po TW u wielu pacjentów z NChZJ mogą pojawić się objawy zaostrzenia, chociaż są też doniesienia o zmniejszeniu aktywności WZJG po przeszczepie [52]. Niektórzy autorzy opisują zwiększone ryzyko rozwoju RJG po TW w porównaniu z okresem przed TW, co prawdopodobnie ma związek z lekami immunosupresyjnymi. Dlatego też konieczne jest wykonywanie kolonoskopii co roku, podobnie jak w innych przypadkach PSC z NChZJ [54].

Pierwotne stwardniające zapalenie drobnych kanalików żółciowych

Pierwotne stwardniające zapalenie drobnych kanalików żółciowych (*small-duct PSC* – SD-PSC), dawniej określane jako *pericholangitis*, charakteryzuje się bio-

chemicznymi i histopatologicznymi cechami, takimi jak w PSC, przy prawidłowym obrazie dróg żółciowych. Według kryteriów *Mayo Clinic* do rozpoznania SD-PSC konieczne jest współistnienie NChZJ, chociaż kryteria europejskie nie uwzględniają tego warunku [55]. SD-PSC ma lepsze rokowanie i dłuższy czas przeżycia w porównaniu z „klasycznym” PSC. Jednak u 12–23% pacjentów z SD-PSC z czasem pojawia się PSC dużych przewodów żółciowych. Rzadko dochodzi do niewydolności wątroby wymagającej TW. Nie opisano także rozwoju RDŻ w przebiegu SD-PSC, jeśli nie doszło do PSC [4, 55]. Przy cechach biochemicznych cholestazy i prawidłowym obrazie dróg żółciowych podstawą rozpoznania jest biopsja wątroby [54].

Zespół nakładania – pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych/ autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Zespół nakładania (*overlap syndrome*) – pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych/autoimmunologiczne zapalenie wątroby (PSC/AIH) u pacjentów z NChZJ, głównie WZJG, można rozpoznać wśród chorych z nieprawidłowym obrazem dróg żółciowych odpowiadającym PSC, z badaniami biochemicznymi typowymi dla AIH [podwyższone aktywności aminotransferaz, obecne przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) lub przeciwko mięśniom gładkim (*anti-smooth muscle antibodies* – ASMA) w mianie powyżej 1 : 40] oraz ze zmianami histopatologicznymi biopatu wątroby. Mikroskopowo stwierdza się nacieki limfoplazmatyczne w przestrzeniach wrotnych i martwicę „kęsową” (*piecemeal necrosis*) [56]. Częstość występowania PSC/AIH w przebiegu NChZJ nie jest dokładnie poznana. Istnieją liczne doniesienia o przypadkach pacjentów z NChZJ i AIH, u których później pojawiło się PSC [57]. Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne wykazują skuteczność w PSC/AIH, a okres przeżycia tych chorych jest dłuższy niż w przypadku PSC [57].

Zapalenie dróg żółciowych związane z IgG4

Zapalenie dróg żółciowych związane z IgG4 (*IgG4-associated cholangitis* – IAC) opisywane jest jako część autoimmunologicznego procesu związanego z podwyższonym poziomem IgG4, w skład którego wchodzi autoimmunologiczne zapalenie trzustki, bądź też jako oddzielna jednostka chorobowa [58]. Chociaż podwyższony poziom IgG4 stwierdza się u ok. 9% pacjentów z PSC, IAC jest procesem odrębnym, dobrze reagującym na leczenie glikokortykosteroidami, w przeciwieństwie do postępującego, opornego na terapię charakteru PSC [59].

MANIFESTACJE WĄTROBOWO-ŻÓŁCIOWE BĘDĄCE WYNIKIEM ZABURZEŃ PATOFIZJOLOGICZNYCH WYSTĘPUJĄCYCH W NIESWOISTYCH CHOROBYCH ZAPALNYCH JELIT

Kamica żółciowa

U pacjentów z ChLC ze zmianami obejmującymi końcowy odcinek jelita krętego (*ileitis terminalis*) bądź po resekcji tego odcinka występuje kilkakrotnie zwiększone ryzyko rozwoju kamicy żółciowej (KŻ) w stosunku do populacji ogólnej, natomiast nie występuje zwiększone ryzyko rozwoju KŻ u chorych z WZJG [60]. Zapalenie lub wycięcie części końcowej jelita cienkiego powoduje upośledzenie resorpcji zwrotnej kwasów żółciowych, co prowadzi do nadmiernego wysycenia żółci cholesterolem i wytrącania się złożeń w pęcherzyku lub drogach żółciowych. Dodatkowo u chorych z ChLC stwierdzono obniżoną kurczliwość pęcherzyka żółciowego, a upośledzone jego opróżnianie może też być związane z okresami głodzenia oraz całkowitym żywieniem pozajelitowym. Wśród czynników ryzyka wystąpienia KŻ w ChLC wymienia się poza tym wiek, lokalizację choroby, przebyte operacje, czas trwania hospitalizacji [3, 4, 60].

Zakrzepica żyły wrotnej

W przebiegu NChZJ występuje zwiększone ryzyko rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych wynikających z przewlekłego procesu zapalnego. Chorzy z tymi schorzeniami mają podwyższoną liczbę płytek krwi, poziom fibrynogenu, czynników V i VIII oraz obniżony poziom antytrombiny III, co znacznie nasila proces krzepnięcia. Dodatkowo ryzyko powstawania zakrzepów zwiększają palenie tytoniu, stany septyczne, zabiegi chirurgiczne, glikokortykosteroidy [61]. Zakrzepica żyły wrotnej (ZZW) jest stosunkowo rzadkim, ale poważnie rokującym powikłaniem NChZJ. Powikłanie to występuje także u chorych z WZJG, po wykonanych proktokolektomiach z wytworzeniem zbiornika jelitowego, co następnie znacznie zwiększa ryzyko występowania zapalenia zbiornika (*pouchitis*) [4, 62].

Ropnie wątroby

Ropnie wątroby (pojedyncze lub mnogie) są rzadkim powikłaniem NChZJ, chociaż mogą być pierwszą manifestacją kliniczną ChLC [63]. Ropnie wątroby mogą być skutkiem rozprzestrzenienia się ropni wewnętrzbrzusznnych lub inwazji bakteryjnej do układu wrotnego poprzez owrzodzenia i zmienioną zapalnie błonę śluzową jelit, która ma wówczas zwiększoną przepuszczalność. Wśród czynników ryzyka występo-

wania ropni wątroby w NChZJ wymienia się: postać przetokową ChLC, niedożywienie i leczenie glikokortykosteroidami [3, 4].

MANIFESTACJE WĄTROBOWO-ŻÓLCIOWE BĘDĄCE OBJAWAMI NIEPOŻĄDANYMI LEKÓW STOSOWANYCH W NIESWOISTYCH CHOROBYCH ZAPALNYCH JELIT

Preparaty kwasu 5-aminosalicylowego

Sulfasalazyna, będąca połączeniem sulfapyrydyny i kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA), jest najstarszym lekiem stosowanym w NChZJ. Podczas jej podawania obserwowano objawy hepatotoksyczności w postaci hiperbilirubinemii i podwyższonych aktywności aminotransferaz. Dużo rzadziej występowała gorączka, hepatomegalia, a nawet ziarniniakowa choroba wątroby. Hepatotoksyczność może być objawem reakcji nadwrażliwości na lek [64]. Chociaż uszkodzenie wątroby łączono głównie z sulfonamidowym komponentem sulfasalazyny, to jednak są doniesienia wskazujące na udział 5-ASA [65]. Hepatotoksyczność tego leku może wystąpić już po kilku dniach leczenia lub też po kilku miesiącach. Są to jednak bardzo rzadkie sytuacje kliniczne, a nieprawidłowe wartości testów wątrobowych stwierdza się jedynie u ok. 2% pacjentów leczonych 5-ASA, zwykle bez istotnego znaczenia klinicznego [4].

Tiopuryny – azatiopryna i 6-merkaptopuryna

Azatiopryna (AZA) i 6-merkaptopuryna (MP) są lekami immunosupresyjnymi najczęściej stosowanymi w NChZJ. Azatiopryna w wątrobie jest modyfikowana do MP, która jest metabolizowana przez następujące enzymy: oksydazę ksantynową i metylotransferazę tiopurynową (TPMT). Aktywnymi metabolitami tiopuryn są nukleotydy 6-tioguaninowe odpowiedzialne za działanie immunosupresyjne, a także przy zbyt dużym ich stężeniu – za niektóre objawy niepożądane (np. uszkodzenie szpiku). Jest to uwarunkowane genetycznie zdefiniowaną aktywnością TPMT, która u ok. 0,3% osób jest bardzo niska i potencjalnie związana z toksycznością terapii tiopurynami [66]. Hepatotoksyczność tych leków jest wywołana głównie innymi metabolitami – 6-metylomerkaptopuryną (6-MMP) i rybonukleotydem 6-metylomerkaptopurynowym (6-MMPR), których duże stężenie we krwi jest markerem możliwego uszkodzenia wątroby [67]. Nieprawidłowe wartości biochemicznych testów wątrobowych stwierdza się wg różnych badań u 3–15% pacjentów leczonych tiopurynami. Zwykle dochodzi do podwyższenia aktywności aminotransferaz, chociaż u niektórych chorych obserwuje się wzrost

stężenia enzymów cholestatycznych [68]. Zazwyczaj po odstawieniu leku następuje normalizacja nieprawidłowości w zakresie badań biochemicznych, ale opisywano ciężkie cholestatyczne uszkodzenia wątroby, nieustępujące pomimo przerwania terapii AZA [4].

Hepatotoksyczność tiopuryn może mieć charakter zależny od dawki oraz niezależny od dawki, określane mianem idiosynkrazji. Przy idiosynkrazji, oprócz cech uszkodzenia wątroby, występują takie objawy, jak wysypka, gorączka, bóle mięśni i stawów, określane mianem zespołu grypopodobnego (*flu-like syndrome*), natomiast przy mechanizmie zależnym od dawki hepatotoksyczności towarzyszą zwykle objawy dyspeptyczne i cechy uszkodzenia szpiku [3]. W wielu rekomendacjach zaleca się określenie aktywności TPMT przed rozpoczęciem podawania tiopuryn, jednak takie badania nie są zbyt powszechne. W związku z tym konieczne jest monitorowanie takich parametrów, jak morfologia krwi, bilirubina, ALAT, AspAT, ALP co 1–2 tygodnie w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, a następnie co 3 miesiące. Badania takie należy wykonywać od początku leczenia i powtarzać przy każdym zwiększaniu dawki AZA/MP [66]. Niewielkie odchylenia w zakresie parametrów biochemicznych pozwalają na kontynuowanie leczenia tiopurynami w zmniejszonej dawce, natomiast przy braku normalizacji wyników po redukcji dawki, ich narastaniu oraz rozwoju cech cholestazy terapia powinna być przerwana i należy wdrożyć odpowiednie postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne (m.in. biopsję wątroby) [68].

Metotreksat

Metotreksat (MTX) ma działanie antyproliferacyjne i immunosupresyjne – hamuje reduktazę folianową i syntezę DNA. W NChZJ lek ten stosuje się dla podtrzymania remisji ChLC u pacjentów steroidozależnych przy niepowodzeniu leczenia tiopurynami. Skuteczność MTX w WZJG nie została jednoznacznie potwierdzona [66]. Hepatotoksyczność MTX może stanowić poważny problem, zwłaszcza przy długim okresie jego stosowania. Należy też pamiętać o terato-genności MTX, co wyklucza jego stosowanie w ciąży i u osób planujących ciążę. Metotreksat jest metabolizowany do poliglutaminianu gromadzącego się w wątrobie i odpowiedzialnego za uszkodzenie tego narządu [4]. Mechanizm hepatotoksyczności MTX nie jest poznany, ale prawdopodobnie wiąże się z wywoływaniem przez ten preparat niedoborem kwasu foliowego, ponieważ suplementacja kwasem foliowym zmniejsza to niekorzystne działanie [69]. Uszkodzenie wątroby po MTX zależy od dawki i występuje przy skumulowanej dawce leku powyżej 1,5 g. Czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności MTX są: alko-

hol, otyłość, cukrzyca oraz nieprawidłowe wartości testów biochemicznych wątroby już przed rozpoczęciem leczenia tym preparatem [70]. Częstość występowania uszkodzenia wątroby po MTX ocenia się na ok. 14,3–25% [3]. Długotrwałe stosowanie MTX może prowadzić do włóknienia i marskości wątroby. Obraz histologiczny może przypominać zmiany spotykane w niealkoholowym stłuszczeniu lub zapaleniu (*nonalcoholic steatohepatitis* – NASH) [66]. Metotreksat jest od wielu lat stosowany w zapalnych chorobach stawów. Rekomendacje dotyczące postępowania w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności MTX pochodzą głównie z zaleceń towarzystw reumatologicznych. Według nich monitorowanie powinno polegać na wykonywaniu biochemicznych testów wątrobowych co 2–4 tygodni przez pierwsze 3 miesiące, a następnie co 8–12 tygodni przez kolejne 3 miesiące. Po 6 miesiącach badania należy przeprowadzać co 12 tygodni [71]. Wydaje się, że zalecenia te można zastosować również u pacjentów z NChZJ. Biopsja wątroby przed rozpoczęciem leczenia nie jest konieczna, chyba że wskazane jest stosowanie MTX u pacjenta z nieprawidłowymi wynikami badań biochemicznych bądź z czynnikami ryzyka. Biopsja jest również zalecana w trakcie leczenia, gdy podwyższone aktywności aminotransferaz utrzymują się przez ok. 1 roku pomimo redukcji dawki, lub po przekroczeniu dawki skumulowanej 1,5 g. W przypadku stwierdzenia w badaniu histopatologicznym bioptatu średniego lub nasilonego włóknienia lub cech marskości wątroby leczenie MTX powinno być bezwzględnie przerwane [71, 72]. Ocena stopnia zwłóknienia wątroby może być przeprowadzona u tych chorych za pomocą elastografii (Fibroscan) [73].

Preparaty biologiczne – przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów α

Preparaty będące monoklonalnymi przeciwciałami przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów α (*anti-tumor necrosis factor α* – anty-TNF- α), takie jak infliksymab (IFX), adalimumab (ADA) czy certolizumab (CER), są coraz częściej stosowane u pacjentów z NChZJ w razie braku skuteczności 5-ASA, glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych. Leczenie tymi preparatami może się wiązać z wieloma reakcjami niepożądanymi, w tym uszkodzeniem wątroby.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

Czynnik martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α) istotnie hamuje replikację

wirusa zapalenia wątroby typu B w zakażonych hepatocytach, jednocześnie pobudzając odpowiedź T-komórkową [74]. Dlatego też zastosowanie preparatów biologicznych anty-TNF- α może spowodować reaktywację replikacji wirusa WZW typu B u pacjentów zakażonych, objawiającą się zwykle wzrostem aktywności aminotransferaz, a czasami piorunującą postacią zapalenia wątroby. Dotyczy to nie tylko pacjentów z obecnym antygenem powierzchniowym HBsAg, lecz także pacjentów HBsAg-negatywnych, ale z obecnymi przeciwciałami anty-HBc. Większość rekomendacji zaleca przed rozpoczęciem terapii preparatami anty-TNF- α oznaczenie HBsAg i anty-HBc [75]. Gdy testy te są dodatnie, należy oznaczyć HBV DNA przed rozpoczęciem leczenia profilaktycznego lekami przeciwwirusowymi. Obecnie wszyscy pacjenci z NChZJ bez serologicznych wykładników aktywnego lub przebytego zapalenia powinni zostać zaszczepieni szczepionką przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby (WZW) typu B, nie tylko przed rozpoczęciem leczenia preparatami biologicznymi czy immunosupresyjnymi, lecz w zasadzie już w momencie ustalenia rozpoznania zapalenia jelit. Odpowiedź na szczepienie może być u tych chorych mniejsza, dlatego też należy kontrolować poziom przeciwciał anty-HBs, a niekiedy stosować większe dawki antygeny szczepionkowego. Wszyscy chorzy z obecnym HBsAg powinni rozpocząć stosowanie tenofowiru lub entekawiru przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie jego trwania i przez 12 miesięcy po zakończeniu terapii preparatami biologicznymi lub immunosupresyjnymi. Dokładne zasady leczenia przeciwwirusowego WZW typu B u pacjentów z NChZJ podają odpowiednie wytyczne [76].

Wirusowe zapalenie wątroby typu C

Na podstawie obserwacji wydaje się, że leczenie preparatami anty-TNF- α pacjentów z NChZJ nie zwiększa ryzyka zaostrzenia przewlekłego WZW typu C [77]. Konieczne jest jednak monitorowanie poziomu HCV RNA oraz testów biochemicznych funkcji wątroby, szczególnie przy potencjalnej hepatotoksyczności leków immunosupresyjnych, a także możliwości nasilenia replikacji HCV pod wpływem glikokortykosteroidów [3, 76].

Hepatotoksyczność preparatów anty-TNF- α

Preparaty anty-TNF- α mogą mieć działanie hepatotoksyczne. Czynnikiem dodatkowo niekorzystnym jest jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych i alkoholu. Większość doniesień na temat niekorzystnego wpływu leków biologicznych na wątrobę

pochodzi z piśmiennictwa dotyczącego reumatologii. W jednym z prospektywnych badań stwierdzono uszkodzenie cytolityczne hepatocytów z umiarkowanym wzrostem aktywności aminotransferaz (2-krotnie powyżej normy) u ok. 6,7% pacjentów leczonych IFX [78]. W innym z badań łagodne podwyższenie aktywności aminotransferaz obserwowano u 6% pacjentów z ChLC przyjmujących IFX, ale u połowy z nich wykazano inne możliwe czynniki uszkadzające, takie jak leki, alkohol, czynniki metaboliczne, wirusowe. U 82% osób z tej grupy nastąpiła normalizacja aktywności enzymów średnio po 17 tygodniach pomimo kontynuowania podawania IFX. U małej liczby chorych w biopsjach stwierdzono cechy AIH wymagające przerwania podawania IFX [79]. Większość doniesień dotyczących niekorzystnego wpływu tego leku na wątrobę wskazuje na możliwy rozwój AIH z obecnością przeciwciał przeciwjądrowych. Opisywano także pojedyncze przypadki cholestazy uszkodzenia wątroby po IFX, które cofało się po odstawieniu leku [80]. Wydaje się, że ryzyko niekorzystnego wpływu ADA na wątrobę jest znacznie mniejsze niż w przypadku IFX [66]. Opisywano przypadki AIH w trakcie leczenia ADA, które ustępowały po odstawieniu leku i zastosowaniu glikokortykosteroidów [81]. W jednej z prac przedstawiono przypadek AIH w trakcie leczenia IFX, które ustąpiło po odstawieniu tego leku i nie nawróciło pomimo zastosowania ADA [82]. Wskazuje to, że uszkodzenie wątroby po jednym z leków anty-TNF- α nie jest przeciwwskazaniem do zastosowania innego leku z tej grupy [66, 82].

Chłoniak wątrobowo-śledzionowy T-komórkowy

Chłoniak wątrobowo-śledzionowy T-komórkowy (*hepatosplenic T-cell lymphoma* – HSTCL) opisywany był w kilkunastu przypadkach pacjentów z NChZJ, głównie ChLC, leczonych lekami immunosupresyjnymi i/lub lekami biologicznymi anty-TNF- α . Początkowo przedstawiano pojedyncze przypadki pacjentów z HSTCL leczonych tiopurynami [83]. Następnie pojawiły się w piśmiennictwie doniesienia o przypadkach HSTCL u chłopców i młodych mężczyzn leczonych preparatami anty-TNF- α (głównie IFX), łącznie z tiopurynami [84]. Do głównych objawów HSTCL zalicza się: gorączkę, osłabienie, podwyższone wartości testów biochemicznych wątroby i pancytopenię. Rokowanie jest niepomyślne, prawie wszystkie opisane przypadki zakończyły się zgonem. Należy unikać długotrwałych kombinowanych terapii NChZJ preparatami anty-TNF- α podawanych łącznie z tiopurynami, zwłaszcza u chłopców i młodych mężczyzn.

INNE MANIFESTACJE WĄTROBOWO-ŻÓŁCIOWE WYSTĘPUJĄCE U PACJENTÓW Z NIESWOISTYMI CHOROBYMI ZAPALNYMI JELIT

Stłuszczenie wątroby

Stłuszczenie wątroby (SW) stwierdza się u ok. 35% pacjentów z NChZJ, chociaż pojawiły się doniesienia o jeszcze częstszym jego występowaniu [4, 85]. Nasilenie SW może korelować ze stopniem aktywności NChZJ, jak również występować u pacjentów po kolektomii z wytworzeniem zbiornika jelitowego. Czynniki biorącymi udział w rozwoju SW w NChZJ są m.in.: niedożywienie, utrata białka, leczenie glikokortykosteroidami. Postępowanie polega na leczeniu choroby podstawowej, czyli uzyskaniu remisji, oraz poprawie stanu odżywienia [4].

Pierwotna marskość żółciowa lub pierwotne zapalenie dróg żółciowych

Pierwotna marskość żółciowa, obecnie określana jako pierwotne zapalenie dróg żółciowych (*primary biliary cholangitis* – PBC) występuje częściej u chorych z WZJG w porównaniu z populacją ogólną [86]. Pierwotna marskość żółciowa w przebiegu WZJG, w przeciwieństwie do „klasycznego” PBC rozpoznawanego zwykle u dojrzałych i starszych kobiet, dotyka najczęściej młodych mężczyzn. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u tych chorych ma zwykle łagodny przebieg z dystalną lokalizacją zmian w odbytnicy [87].

Ziarniniakowe zapalenie wątroby

Ziarniniaki w wątrobie występują w przebiegu NChZJ, zwykle ChLC, u ok. 1% pacjentów. W badaniach biochemicznych stwierdza się wzrost aktywności ALP. Ziarniniakowe zapalenie wątroby (*granulomatous hepatitis*) może być skutkiem leczenia sulfasalazyną, a także stanowić jeden z objawów pozajelitowych NChZJ. Występuje także w zakażeniach i chorobach nowotworowych [3, 4].

Amyloidoza wątroby

Wtórna amyloidoza wątroby jest rzadkim powikłaniem NChZJ, występującym częściej w ChLC (0,9%) niż w WZJG (0,07%) [88]. Przewlekły, aktywny proces zapalny w jelitach może powodować odkładanie się złogów amyloidu w naczyniach każdego narządu, w tym w wątrobie. Amyloidoza wątroby zwykle charakteryzuje się bezobjawową hepatomegalią, niekiedy rozpoznawana jest dopiero w czasie autopsji. Postępo-

wanie terapeutyczne polega na kontrolowaniu zapalenia jelit, co może zmniejszyć odkładanie amyloidu w wątrobie [89].

PODSUMOWANIE

Manifestacje wątrobowo-żółciowe są stosunkowo często obserwowane u pacjentów z NChZJ. Mogą one być spowodowane podobnymi mechanizmami immunopatologicznymi, wynikać z patofizjologicznych następstw NChZJ lub być objawami niepożądanymi stosowanych leków. Wczesne rozpoznanie i odpowiednie postępowanie wymagające wielokrotnie współpracy gastroenterologów, hepatologów, lekarzy chorób zakaźnych i chirurgów umożliwia wyleczenie lub przynajmniej zminimalizowanie niekorzystnych skutków chorób wątroby i dróg żółciowych w przebiegu NChZJ.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369: 1627-40.
- Ott C, Scholmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *J Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 585-95.
- Rojas-Feria M, Castro M, Suarez E, et al. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7327-40.
- Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1598-619.
- Chapman R, Cullen S. Etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3350-9.
- Broome U, Berquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 31-40.
- Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G, et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 1319-23.
- Eaton JE, Tawalkar JA, Lazaridis KN, et al. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology* 2013; 145: 521-36.
- Mitchell SA, Thyssen M, Orchard TR, et al. Cigarette smoking, appendectomy, and tonsillectomy as risk for the development of primary sclerosing cholangitis: a case control study. *Gut* 2002; 51: 567-73.
- Bergquist A, Lindberg G, Saarinen S, et al. Increased prevalence of primary sclerosing cholangitis among first-degree relatives. *J Hepatol* 2005; 42: 252-6.
- Spurkland A, Saarinen S, Boberg KM, et al. HLA class II haplotypes in primary sclerosing cholangitis patients from five European populations. *Tissue Antigens* 1999; 53: 459-69.
- Saarinen S, Olerup O, Broome U. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3195-9.
- Mandal A, Dasgupta A, Jeffers L, et al. Autoantibodies in sclerosing cholangitis against a shared peptide in biliary and colon epithelium. *Gastroenterology* 1994; 106: 185-92.
- Angulo P, Peter JB, Gershwin ME, et al. Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000; 32: 182-7.
- Levy C, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis: epidemiology, natural history, and prognosis. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 22-30.
- Terjung B, Worman HJ. Anti-neutrophil antibodies in primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 629-42.
- Terjung B, Muennich M, Gottwein J, et al. Identification of myeloid-specific tubulin-beta isotype 5 as target antigen of antineutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune liver disease. *Hepatology* 2005; 42 (Suppl 1): 288A.
- Pokorny CS, Norton ID, McCaughan GW, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody: a prognostic indicator in primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9: 40-4.
- Xu B, Broome U, Ericzon BG, et al. High frequency of autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis that bind biliary epithelial cells and induce expression of CD44 and production of interleukin 6. *Gut* 2002; 51: 120-7.
- Radwan P, Słomka M, Skrzydło-Radomańska B. Ekspresja antygenów HLA-DR przez nabłonek okrężnicy we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. *Pol Arch Med Wewn* 1992; 88: 358-64.
- Katt J, Schwinge D, Schoknecht T, et al. Increased Th17 response to pathogen stimulation in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2013; 58: 1084-93.
- Henriksen EKK, Jorgensen KK, Kaveh F, et al. Gut and liver T-cells of common clonal origin in primary sclerosing cholangitis – inflammatory bowel disease. *J Hepatol* 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hep.2016.09.002>
- Borchers AT, Shimoda S, Bowlus C, et al. Lymphocyte recruitment and homing to the liver in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Semin Immunopathol* 2009; 31: 309-22.
- Grant AJ, Lalor PF, Hubscher SG, et al. MAdCAM-1 expressed in chronic inflammatory liver disease supports mucosal lymphocyte adhesion to hepatic endothelium. *Hepatology* 2001; 33: 1065-72.
- Eksteen B, Curbishley SM, Lai WK, Adams DH. Liver dendritic cells in primary sclerosing cholangitis (PSC) are unable to imprint mucosal adhesion molecules in primed lymphocytes without exogenous retinoic acid. *J Hepatol* 2006; 44: S10.
- Eksteen B, Heatherington J, Oshiomogo J, et al. Efficacy and safety of induction dosing of vedolizumab for reducing biliary inflammation in primary sclerosing cholangitis (PSC) in individuals with inflammatory bowel disease. *J Hepatol* 2016; 64 (2 Suppl.): S199.
- Eksteen B, Miles AE, Grant AJ, et al. Lymphocyte homing in the pathogenesis of extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Clin Med* 2004; 4: 173-80.
- Aoki CA, Bowlus CL, Gershwin ME. The immunobiology of primary sclerosing cholangitis. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 137-43.
- Kono K, Ohnishi K, Omata K, et al. Experimental portal fibrosis produced by intraportal injection of killed nonpathogenic *Escherichia coli* in rabbits. *Gastroenterology* 1988; 94: 787-96.
- Sheth P, Delos Santos N, Seth A, et al. Lipopolysaccharide disrupts tight junctions in cholangiocyte monolayers by a c-Src-, TLR4-, and LBP-dependent mechanism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G308-18.
- Mueller T, Beutler C, Pico AH, et al. Enhanced innate immune responsiveness and intolerance to intestinal endotoxins in hu-

- man biliary epithelial cells contributes to chronic cholangitis. *Liver Int* 2011; 31: 1574-88.
32. Machiels K, Joossens M, Sabino J, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2004; 63: 1275-83.
 33. Sabino J, Vieira-Silva S, Machiels K, et al. Primary sclerosing cholangitis is characterized by intestinal dysbiosis independent from IBD. *Gut* 2016; 65: 1681-9.
 34. Broome U, Olsson R, Loof L, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 610-5.
 35. MacCarthy RL, LaRusso NF, Wiesner RH, et al. Primary sclerosing cholangitis: findings on cholangiography and pancreatography. *Radiology* 1983; 149: 39-44.
 36. Berstad AE, Aabakken L, Smith HJ, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 514-20.
 37. Burak KW, Angulo P, Lindor KD. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1155-8.
 38. Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH, et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis obviates the need for liver histology. *Mayo Clinic Proc* 2000; 75: 688-94.
 39. Fevery J, Verslype C, Lai G, et al. Incidence, diagnosis, and therapy of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 3123-35.
 40. Boberg KM, Jepsen P, Clausen OP, et al. Diagnostic benefit of biliary brush cytology in cholangiocarcinoma in primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2006; 45: 568-74.
 41. Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD, et al. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2011; 54: 1842-52.
 42. Levy C, Lymp J, Angulo P, et al. The value of serum CA 19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1734-40.
 43. Chaparro M, Trapero-Marugan M, Guijarro M, et al. Dysplasia and colorectal cancer in a patient with ulcerative colitis and primary biliary cholangitis: a case report and a short review of the literature. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e61-5.
 44. Loftus EV, Harewood GC, Loftus CG, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; 54: 91-6.
 45. Fevery J, Henckaerts L, Van Oirbeek R, et al. Malignancies and mortality in 200 patients with primary sclerosing cholangitis: a long-term single-centre study. *Liver Int* 2012; 32: 214-22.
 46. Marelli L, Xirouchakis E, Kalambokis G, et al. Does the severity of primary biliary cholangitis influence the clinical course of associated ulcerative colitis? *Gut* 2011; 60: 1224-8.
 47. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group*. *N Engl J Med* 1997; 336: 691-5.
 48. Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2005; 129: 1464-72.
 49. Triantos CK, Koukias NM, Nikolopoulou VN, et al. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 901-10.
 50. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA Institute Medical Position Panel on diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 738-45.
 51. Hommes DW, Erkelens W, Ponsioen C, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized study of infliximab in primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 522-6.
 52. Rossi RE, Conte D, Massironi S. Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease: an update. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 123-31.
 53. Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology* 1999; 29: 1050-6.
 54. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 660-78.
 55. Björnsson E, Olsson R, Berquist A, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2008; 134: 975-80.
 56. Woodward J, Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology* 2001; 33: 994-1002.
 57. Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1516-22.
 58. Björnsson E, Chari S, Silveira M, et al. Primary sclerosing cholangitis associated with elevated immunoglobulin G4: clinical characteristics and response to therapy. *Am J Ther* 2011; 18: 198-205.
 59. Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2070-5.
 60. Parente F, Pastore L, Bargiggia S, et al. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. *Hepatology* 2007; 45: 1267-74.
 61. Denese S, Papa A, Saibeni S, et al. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease. The clot thickens. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 174-86.
 62. Ball CG, McLean AR, Buie WD, et al. Portal vein thrombi after ileal pouch-anal anastomosis: its incidence and association with pouchitis. *Surg Today* 2007; 37: 552-7.
 63. Aguas M, Bastida G, Nos P, et al. Septic thrombophlebitis of the superior mesenteric vein and multiple liver abscesses in a patient with Crohn's disease at onset. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 22.
 64. Hautekeete ML, Bourgeois N, Potvin P, et al. Hypersensitivity with hepatotoxicity to mesalazine after hypersensitivity to sulfasalazine. *Gastroenterology* 1992; 103: 1925-7.
 65. Deltenre P, Berson A, Marcellin P, et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) induced chronic hepatitis. *Gut* 1999; 44: 886-8.
 66. Hirten R, Sultan K, Thomas A, et al. Hepatic manifestations of non-steroidal inflammatory bowel disease therapy. *World J Hepatol* 2015; 7: 2716-28.
 67. Shaye OA, Yadegari M, Abreu MT, et al. Hepatotoxicity of 6-mercaptopurine (6MP) and azathioprine (AZA) in adult IBD patients. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2488-94.
 68. Gisbert JP, Luna M, Gonzales-Lama Y, et al. Liver injury in inflammatory bowel disease: long-term follow up study of 786 patients. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1106-14.
 69. Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol* 2009; 160: 622-8.
 70. Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 423-33.
 71. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 762-84.

72. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 465-83.
73. Barbero-Villares A, Mendoza J, Trapero-Marugan M, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography in methotrexate treated patients. *Med Clin (Barc)* 2011; 137: 637-9.
74. Kim YJ, Lee HS, Yoon JH, et al. Association of TNF-alpha promoter polymorphism with the clearance of hepatitis B virus infection. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2541-6.
75. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015; 148: 215-9.
76. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 443-68.
77. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, et al. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1078-82.
78. Sokolove J, Strand V, Greenberg JD, et al. Risk of elevated liver enzymes associated with TNF inhibitor utilization in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1612-7.
79. Shelton E, Chaudrey K, Sauk J, et al. New onset idiosyncratic liver enzyme elevations with biological therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 972-9.
80. Menghini VV, Arora AS. Infliximab-associated reversible cholestatic liver disease. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 84-6.
81. Adar T, Mizrahi M, Pappo O, et al. Adalimumab-induced autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: e20-2.
82. Cravo M, Silva R, Serrano M. Autoimmune hepatitis induced by infliximab in a patient with Crohn's disease with no relapse after switching to adalimumab. *BioDrugs* 2010; 24 Suppl. 1: 25-7.
83. Navarro JT, Ribera JM, Mate JL, et al. Hepatosplenic T-gamma-delta lymphoma in a patient with Crohn's disease treated with azathioprine. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 531-3.
84. Shale M, Kanfer E, Panaccione R, et al. Hepatosplenic T cell lymphoma in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 57: 1639-41.
85. Bargiggia S, Maconi G, Elli M, et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single centre. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 417-20.
86. Lever E, Balasubramanian K, Condon S, et al. Primary biliary cirrhosis associated with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 945-7.
87. Xiao WB, Liu YL. Primary biliary cirrhosis and ulcerative colitis: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 878-80.
88. Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK, et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 261-70.
89. Westler AL, Vatn MH, Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962-1998. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 295-300.

PRACA POGLĄDOWA

Kannabinoidy i układ endokannabinoidowy w warunkach fizjologicznych i w chorobach wątroby

Cannabinoids and endocannabinoid system in chronic liver diseases

Anna Parfieniuk-Kowerda

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

ADRES DO KORESPONDENCJI: Anna Parfieniuk-Kowerda, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, tel.: +48 85 740 94 91, faks: +48 85 741 69 21, e-mail: anna.parfieniuk@gmail.com

STRESZCZENIE

Kannabinoidy są biologicznie czynnymi substancjami działającymi poprzez receptory CB1 i CB2. Badania wskazują na wyższą ekspresję receptorów CB1 i CB2 w miofibroblastach i komórkach endotelialnych wątroby oraz wyższe stężenie endokannabinoidów w tkance wątrobowej w przewlekłych chorobach wątroby. Efektem przekazywania związanego z receptorem CB1 jest nasilenie włóknienia i aktywności zapalnej w wątrobie poprzez stymulację komórek gwiaździstych. Aktywacja przekazywania związanego z receptorem CB1 skutkuje zahamowaniem włóknienia. Podobnie stymulacja receptora CB1 prowadzi do progresji stłuszczenia wątroby. W schyłkowej marskości wątroby układ endokannabinoidowy odgrywa istotną rolę w patogenezie encefalopatii oraz odpowiada za zaburzenia hemodynamiki krążenia i objawy kardiomiopatii. Badania z ostatnich lat wskazują na związek pomiędzy paleniem marihuany a progresją włóknienia i stłuszczenia wątroby. Wydaje się, że ingerencja w przekazywanie endokannabinoidowe może stanowić atrakcyjny punkt docelowy działania leków hepatologicznych.

SŁOWA KLUCZOWE: endokannabinoidy, CB1, CB2, choroby wątroby.

ABSTRACT

Cannabinoids are a group of compounds acting primarily via CB1 and CB2 receptors. Many reports have proven up-regulation of the expression of CB1 and CB2 receptors in hepatic myofibroblasts and vascular endothelial cells, as well as increased concentration of endocannabinoids in liver in chronic progressive liver diseases. It has been shown that CB1 receptor signalling exerts profibrogenic and proinflammatory effects in liver tissue, primarily due to the stimulation of hepatic stellate cells, whereas the activation of CB2 receptors inhibits liver fibrogenesis. Similarly, CB1 receptor stimulation contributes to progression of liver steatosis. In end-stage liver disease, the endocannabinoid system was shown to contribute to hepatic encephalopathy, vascular effects, such as portal hypertension, splanchnic vasodilatation and cirrhotic cardiomyopathy. Recent studies have shown the contribution of cannabis smoking to the progression of liver fibrosis and steatosis. Moreover, controlling CB1 or CB2 signalling appears to be an attractive target in managing liver diseases.

KEY WORDS: endocannabinoids, CB1, CB2, liver diseases.

WSTĘP

Kannabinoidy są grupą aktywnych związków organicznych działających poprzez receptory CB1 oraz CB2. Pierwszym zidentyfikowanym w 1964 r. związkiem kannabinoidowym był Δ^9 -tetrahydrokannabinol (THC), substancja psychoaktywna izolowana z *Cannabis sativa*. Odkrycie to zapoczątkowało badania nad identyfikacją receptorów dla kannabinoidów w układzie nerwowym [1]. Pierwsze wyniki badań

opublikowali Matsuda i wsp., a dotyczyły one klonowania komplementarnego DNA kodującego receptor sprzężony z błonowym białkiem G występującym na komórkach nerwowych, opisany później jako receptor CB1 [2]. Niemniej receptor CB1 opowiada głównie za psychoaktywne i neurologiczne aspekty działania kannabinoidów, natomiast wydaje się, że nie ma związku z innymi efektami wywoływanymi przez THC. Dalsze badania w tym zakresie doprowadziły do odkrycia receptorów CB2 na makrofagach infiltrujących śledzionę

oraz receptorów TRPV1, GPR55 i CPR119 [3, 4]. Naturalną konsekwencją odkrycia receptorów kannabinoidowych było poszukiwanie endogennych ligandów dla tych receptorów i w efekcie odkrycie anandamidu (AEA) oraz 2-arachidonoglicerolu (2-AG) [5, 6].

Mediatory endokannabinoidowe nie są gromadzone w komórkach, ale są syntezowane z prekursorów lipidowych w błonach komórkowych i uwalniane w odpowiedzi na swoiste bodźce [7, 8]. W skład systemu endokannabinoidowego wchodzi receptory kannabinoidowe (głównie CB1 i CB2), endogenne substancje lipidowe odgrywające rolę ligandów dla tych receptorów oraz cząsteczki regulujące syntezę i degradację endokannabinoidów. W badaniach wykazano, że transporterem endokannabinoidów w wątrobie jest charakterystyczne dla tego narządu białko wiążące kwasy tłuszczowe typu 1 (*fatty acids binding protein 1* – FABP-1) [9].

Ekspresja receptora kannabinoidowego CB1 była początkowo potwierdzona w ośrodkowym układzie nerwowym. Pobudzenie receptorów CB1 reguluje procesy nauki, spostrzegania, czynności motoryczne i zachowanie. Badania wykazują, że receptory CB1 występują również obwodowo na komórkach endotelialnych, adipocytach, komórkach jelita i komórkach wątrobowych [10–13]. Przekaznictwo kannabinoidowe poprzez pobudzenie receptora CB1 reguluje spożycie pokarmów wysokoenergetycznych i alkoholu, homeostazę energetyczną organizmu oraz procesy lipogenezy w wątrobie.

W warunkach fizjologicznych receptor CB2 występuje powszechnie na limfocytach B, komórkach NK, neutrofilach, monocytach, limfocytach CD8 i CD4 we krwi obwodowej, migdałkach, śledzionie oraz jądrach [14]. Jego ekspresję potwierdzono również w innych tkankach i komórkach, m.in. w miofibroblastach w wątrobie [15]. Zaburzenia przekazywania w układzie endokannabinoidowym występują w przebiegu różnych stanów patologicznych, chorób układu nerwowego, schorzeń metabolicznych, zaburzeń odpowiedzi immunologicznej (alergia i nadwrażliwość), chorób układu sercowo-naczyniowego, przewodu pokarmowego oraz w procesach nowotworowych [16].

WPŁYW KANNABINOIDÓW NA WŁÓKNIE NIE WĄTROBOWE

Ekspresja receptorów kannabinoidowych w warunkach fizjologicznych w wątrobie jest niska, częściowo z tego powodu, że receptory te nie występują na hepatocytach. Liczne doniesienia naukowe wskazują jednak na obecność receptorów CB1 i CB2 na miofibroblastach i komórkach endotelialnych w wątrobie, a także podwyższone stężenie endokannabinoidów, zwłaszcza AEA, w tkance wątrobowej w przebiegu

przewlekłych chorób wątroby [15, 17, 18]. W badaniach wykazano, że nadmierne pobudzenie receptora CB1 nasila procesy włóknienia wątrobowego. Podwyższoną ekspresję receptorów CB1 stwierdzano w bioptatach zmienionej marsko wątroby, zasadniczo w komórkach gwiazdzistych wątroby podczas ich aktywacji i przemiany w miofibroblasty wątrobowe w odpowiedzi na przewlekły stan zapalny i/lub uszkodzenie. Wpływ inaktywacji receptora CB1 na nasilenie procesów włóknienia wątrobowego zbadano w modelach zwierzęcych uszkodzenia wątroby tetrachlorem węgla, tioacetamidem oraz poprzez inwazyjne wywołanie cholestazy wątrobowej ligacją dróg żółciowych. Korzystne działanie przeciwwłóknieniowe inaktywacji receptora CB1 zaobserwowano zarówno poprzez farmakologiczną blokadę CB1 selektywnym agonistą (rimonabant/SR141716), jak i poprzez genetyczną modyfikację u homozygotycznych myszy z delecją genu kodującego receptor CB1 (*Cnr1*–/–). Inaktywacja receptora CB1 prowadziła do redukcji ekspresji markerów fibrogenyzy (TGF- β 1 oraz α -SMA) oraz zahamowania proliferacji i nasilenia apoptozy miofibroblastów wątrobowych, co było związane z obniżeniem fosforylacji wewnątrzkomórkowych białek Akt i ERK odpowiedzialnych za te procesy [17, 19].

Badania wskazują na przeciwstawne w stosunku do receptora CB1 działanie receptora CB2 w zakresie regulacji fibrogenyzy wątrobowej. Badania na modelu mysim pokazały, że u homozygotycznych zwierząt z delecją genów kodujących receptor CB2 ekspozowanych na czynniki hepatotoksyczne (tetrachlorem węgla) szybciej dochodziło do progresji włóknienia do marskości wątroby w porównaniu ze zwierzętami z prawidłową ekspresją CB2 [15]. Analiza bioptatów wątroby od chorych z marskością wątroby wykazała, że ekspresja receptora CB2 jest ograniczona zasadniczo do komórek zawierających aktywny α mięśni gładkich (*α smooth muscle actin* – ASMA) zlokalizowanych w przegrodach włóknistych, komórek układu immunologicznego oraz komórek śródbłonna dróg żółciowych przylegających do przegród włóknistych. W badaniach *in vitro* przeprowadzonych na ludzkich miofibroblastach wątrobowych oraz aktywowanych szczurzych wątrobowych komórkach gwiazdzistych wykazujących ekspresję CB2 stwierdzono, że stymulacja receptora CB2 za pomocą THC lub selektywnego agonisty JWH-015 skutkowała zahamowaniem wzrostu lub apoptozą tych komórek. Efekt ten zależał od dawki agonisty. Wykazano, że zahamowanie wzrostu komórek wiązało się z indukcją szlaków cyklooksygenazy 2 (COX-2), gdyż efekt ten był zniesiony poprzez ekspozycję na inhibitory COX-2. Nasilenie procesu apoptozy wynikało z indukcji wewnątrzkomórkowego stresu oksydacyjnego, co było niwelowane przez zastosowanie

antyoksydantów. Endokannabinoidy mogą wpływać na komórki gwiaździste wątroby (*hepatic stellate cells*) – HSCs w sposób niezależny od receptorów. Stwierdzono, że AEA może bezpośrednio regulować cykl życiowy HSCs. Stymulacja *in vitro* ludzkich HSCs za pomocą AEA prowadziła do śmierci komórek w procesie martwicy, co było poprzedzone tworzeniem reaktywnych form tlenu i wzrostem wewnątrzkomórkowego stężenia jonów Ca^{2+} w HSCs. Autorzy wskazują, że proces ten wydaje się uzależniony od zawartości lub stężenia cholesterolu w błonach komórkowych HSCs, gdyż farmakologiczna inaktywacja receptorów CB1, CB2 oraz TRPV1 nie zapobiegała postępującym procesom śmierci komórkowej wyzwolonym przez AEA. Wydaje się, że powinowactwo AEA do bogatszych w cholesterol błon komórkowych HSCs w porównaniu z błonami komórkowymi hepatocytów powoduje selektywną eliminację tych komórek [20]. Powyżej przedstawione dowody naukowe wskazują, że aktywność przeciwwłóknieniowa AEA wiąże się z zahamowaniem proliferacji i nasileniem śmierci HSCs w procesie martwicy. Wydaje się, że wzrost stężenia AEA w surowicy chorych z marskością wątroby jest wynikiem sprzężenia zwrotnego mającego na celu regulację lub hamowanie procesu włóknienia wątrobowego [20, 21]. Wykorzystanie przeciwwłóknieniowej aktywności AEA w marskości wątroby jest ograniczone przez nasilenie miejscowej aktywności zapalnej związanej z nasileniem śmierci HSCs w przebiegu martwicy oraz ogólnoustrojowy efekt wazodylatacyjny.

WPŁYW KANNABINOIDÓW NA STŁUSZCZENIE WĄTROBY

Stłuszczenie wątroby mieści się w obrazie klinicznym zespołu metabolicznego i jest jego częstym powikłaniem prowadzącym do przewlekłego stanu zapalnego tego narządu. Z histopatologicznego punktu widzenia w spektrum chorób wątroby związanych ze stłuszczeniem wyróżnia się zasadniczo proste stłuszczenie wątroby oraz stłuszczeniowe zapalenie wątroby, któremu towarzyszą nasiloną aktywność zapalną i włóknienie w tkance wątrobowej prowadzące do marskości wątroby, a nawet rozwoju raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Badania nad rolą systemu endokannabinoidowego w patogenezie stłuszczenia wątroby wskazują na jego bezpośredni wpływ poprzez receptory endokannabinoidowe na HSCs oraz pośredni wpływ przez regulację homeostazy energetycznej organizmu. Poprzez działanie na receptory CB1 w ośrodkowym układzie mózgowym system endokannabinoidowy reguluje bilans energetyczny organizmu i łaknienie. Endokannabinoidy regulują również w zależności od pobudzenia receptora CB1 procesy lipogenezy w adipocytach,

hepatocytach i mięśniach szkieletowych. Zaburzenia tej homeostazy skutkują szerokim spektrum zaburzeń metabolicznych [11]. Dieta bogato tłuszczowa oddziałuje na zwiększenie ekspresji receptorów CB1 w tkance wątrobowej oraz zwiększa stężenia osoczowych endokannabinoidów, dodatkowo potęgując zaburzenia homeostazy metabolicznej [12]. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że zastosowanie syntetycznych selektywnych kannabinoidów może pomóc w przywróceniu prawidłowej homeostazy metabolicznej [22].

WPŁYW KANNABINOIDÓW NA PROCESY KANCEROGENEZY W WĄTROBIE

Rola poszczególnych elementów układu endokannabinoidowego w procesach nowotworzenia jest niejednoznaczna. Na podstawie badań *in vitro* na liniach różnych komórek nowotworowych oraz badań *in vivo* wykazano, że aktywacja układu endokannabinoidowego (w tym osi AEA-CB1) powodowała zahamowanie procesów kancerogenezy, z czym związane były oczekiwania terapeutyczne [23–25]. W najnowszych badaniach *in vivo* na modelu mysim hepatokancerogenezy stwierdzono, podobnie do procesów włóknienia i stłuszczenia wątroby, progresję nowotworzenia zależną od aktywacji receptora CB1 oraz zahamowanie kancerogenezy związane z pobudzeniem przekąźnictwa CB2 [26].

SYSTEM ENDOKANNABINOIDOWY W MARSKOŚCI WĄTROBY

Badania nad rolą systemu endokannabinoidowego w schyłkowej marskości wątroby wskazują na istotną rolę tego układu przekąźnictwa w patogenezie encefalopatii wątrobowej, zaburzeń hemodynamicznych, takich jak nadciśnienie wtórne, obwodowa wazodylatacja i względne niedociśnienie tętnicze, jak również kardiomiopatii. Wydaje się, że układ endokannabinoidowy pełni funkcję neuroprotekcijną w encefalopatii wątrobowej. Na modelu mysim piorunującego zapalenia lub niewydolności wątroby dowiedziono, że stężenie 2-AG w mózgu jest podwyższone, prawdopodobnie w odpowiedzi na uszkodzenie wątroby. Zastosowanie 2-AG – endogennego liganda receptora CB2, antagonisty receptora CB1 – SR141716A lub agonisty receptora CB2 – HU308, doprowadziło do istotnej poprawy neurologicznej. Możliwe jest więc zastosowanie terapeutyczne egzogennych związków działających swoiście na receptor endokannabinoidowy CB1 (antagoniści) lub CB2 (agoniści) w leczeniu objawów encefalopatii wątrobowej [27]. Neuroprotekcyjne działanie endokannabinoidów w niewydolności wątroby wynika z pobudzania aktywności kinazy komórkowej

aktywowanej przez AMP (*AMP-activated protein kinase* – AMPK) poprzez przekaznictwo CB2. Wyniki badań na myszach laboratoryjnych wykazały, że podanie THC prowadzi do wzmożonej aktywności AMPK w mózgu i poprawy neurologicznej. Efektu tego nie uzyskano w badaniu na myszach z delecją genów kodujących receptor CB2 [28].

Schyłkowej niewydolności wątroby towarzyszą objawy zaburzeń hemodynamicznych w układzie krążenia, które często wiążą się z niekorzystnym reowazodilacją. Przebudowa marska wątroby prowadzi do wzrostu oporów przepływu krwi przez łożysko naczyniowe wątroby i skutkuje nadciśnieniem wrotnym. Dodatkowo wazodylatacja naczyń tętniczych łożyska trzewnego i krwioobiegu dużego prowadzi do hiperdynamicznego krążenia, niedociśnienia tętniczego i zwiększonego napływu krwi do tętnic krezkowych, co nasila nadciśnienie w układzie wrotnym. Liczne badania wskazują na zaangażowanie przekaznictwa w układzie endokannabinoidowym związanego z pobudzeniem receptora CB1 w komórkach endotelialnych naczyń krwionośnych w patogenezie efektów naczyniowych towarzyszących marskości wątroby. Schorzeniu temu towarzyszy często endotoksemia spowodowana dużym stężeniem we krwi lipopolisacharydu bakteryjnego (LPS) syntetyzowanego przez florę jelitową w stanie, gdy jego eliminacja w wątrobie jest zaburzona [29]. W badaniach eksperymentalnych wpływ LPS na układ krążenia odzwierciedla zmiany, jakie występują w krwioobiegu w marskości wątroby. Doniesienia naukowe wskazują na stymulację wydzielania endokannabinoidów przez krążący we krwi LPS [30]. Zależność pomiędzy układem endokannabinoidowym i zmianami w układzie krążenia w przebiegu marskości wątroby została potwierdzona w badaniach na modelu zwierzęcym. Wykazano, że zastosowanie antagonisty receptora CB1 (SR141716A) prowadziło do poprawy hemodynamicznej w układzie krążenia – wzrostu ciśnienia tętniczego krwi, zmniejszenia przepływów w łożysku trzewnym układu krążenia i redukcji ciśnienia w łożysku żyły wrotnej. Z kolei dożylnie podanie izolowanej frakcji monocytów pochodzących od zwierząt laboratoryjnych z marskością wątroby lub pacjentów z rozpoznaną marskością powodowało indukcję niedociśnienia, które było odwracalne przez zastosowanie SR141716A. W badaniu frakcji monocytów krwi obwodowej pochodzących od zwierząt z marskością wątroby stwierdzono podwyższone w stosunku do grupy kontrolnej (bez marskości) stężenie AEA w tych komórkach. Wykazano ponadto zwiększoną ekspresję receptorów CB1 z komórek endotelialnych naczyń tętniczych w wątrobie, co wskazuje na zwiększoną wrażliwość na bodźce wazodylatacyjne, takie jak endokannabinoidy syntezowane

przez monocyty i przylegające do śródbłonna aktywowane trombocyty [18]. Wpływ endokannabinoidów na układ krążenia jest zróżnicowany. W innym badaniu na modelu zwierzęcym wykazano, że AEA poprzez wpływ na receptory CB1 i TRPV1 nasilał relaksację w próbkach ciał jamistych pochodzących od szczurów z marskością wątroby na tle mechanicznej cholestazy [31].

Marskości wątroby towarzyszą często powikłania kardiologiczne w postaci kardiomiopatii, w przebiegu której występuje obniżona reaktywność na bodźce β -adrenergiczne, zaburzenia przewodnictwa sercowego, niewydolność w zakresie kurczliwości komórek mięśnia sercowego, podczas gdy pojemność minutowa serca jest zwiększona. W modelach zwierzęcych potwierdzono udział przekaznictwa związanego z receptorem endokannabinoidowym CB1 w patogenezie kardiomiopatii towarzyszącej marskości wątroby. Ekspozycja materiału pobranego z mięśnia sercowego szczurów z marskością wątroby na antagonistę receptora CB1 (AM251) przywracała prawidłową czynność skurczową włókien mięśniowych [32]. Zjawisko to zostało potwierdzone w badaniach *in vivo* na szczurach z marskością wątroby, u których występowały objawy dysfunkcji kardiologicznej w postaci niedociśnienia, tachykardii i obniżonej czynności skurczowej mięśnia sercowego. Dożylnie podanie wspomnianego powyżej antagonisty receptora CB1 (AM251) poprawiało parametry pracy serca u zwierząt z marskością wątroby w odróżnieniu od grupy kontrolnej, gdzie nie obserwowano żadnych efektów. Ekspresja receptorów CB1 była porównywalna u zwierząt z marskością i bez marskości wątroby, dlatego też autorzy wskazują, że za efekty kardiologiczne odpowiada prawdopodobnie zwiększone stężenie AEA w tkance sercowej stwierdzane w marskości wątroby [33]. Bonz i wsp. ocenili wpływ AEA na kurczliwość mięśnia sercowego przedsionków człowieka pod wpływem bodźców elektrycznych. Efekty inotropowe ujemne wywierane przez AEA oraz innych agonistów CB1 były zniesione poprzez wcześniejszą inkubację z antagonistą receptora CB1 [34]. Wyniki badań wskazują, że blokowanie przekaznictwa receptora CB1 może korzystnie oddziaływać na objawy dysfunkcji kardiologicznej towarzyszącej marskości wątroby.

BADANIA KLINICZNE

Niewiele jest badań klinicznych oceniających efekty stosowania kannabinoidów u ludzi oraz ich związek z chorobami wątroby. W badaniu Hezode i wsp. wykazano, że codzienne palenie konopi indyjskich stanowiło niezależny czynnik ryzyka progresji włóknienia wątroby u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby

typu C. Badanie przeprowadzono u 270 chorych zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV), których podzielono pod względem częstości stosowania konopi indyjskich na grupę osób niestosujących marihuany (52,2%), stosujących marihuanę okazjonalnie (14,8%) oraz stosujących marihuanę codziennie (33%). W analizie danych epidemiologicznych, demograficznych i klinicznych związanych z gospodarką metaboliczną organizmu i zakażeniem wirusowym oraz wywiadu stosowanie używek, takich jak palenie papierosów i marihuany, oraz nadużywanie alkoholu wyróżniono niezależne czynniki postępu włóknienia. Analiza potwierdziła wpływ aktywności zapalnej \geq A2 (METAVIR), wieku powyżej 40 lat w chwili zakażenia HCV, stłuszczenia wątroby, nadużywania alkoholu oraz codziennego stosowania marihuany jako niezależnych czynników ryzyka progresji włóknienia wątroby [35]. Doniesienia naukowe wskazują, że ta ostatnia obserwacja jest wynikiem stymulacji aktywności przekąźnictwa związanego z receptorem CB1. Pozwala to na terapeutyczne wykorzystanie antagonistów receptora CB1 w terapiach przeciwwłóknieniowych. W badaniach stwierdzono również, że regularne codzienne stosowanie konopi indyjskich nasila stłuszczenie wątroby, czego konsekwencją może być również progresja włóknienia tego narządu w przebiegu przewlekłego zakażenia HCV [36]. Wykazano, że skutkiem stosowania diety bogatotłuszczowej jest zwiększone stężenie AEA w wątrobie, wyższa ekspresja receptorów CB1 i zwiększona synteza kwasów tłuszczowych, co prowadzi do zaburzeń metabolicznych, otyłości i stłuszczenia wątroby [12, 37]. Efektem działania przekąźnictwa endokannabinoidowego związanego z receptorem CB1 jest zwiększony wychwyt kwasów tłuszczowych w wątrobie, stymulacja lipogenezy wątrobowej, indukcja lipolizy i zmniejszenie stężenia adiponektyny w adipocytach. Wyniki badań wykazują, że myszy pozbawione receptora CB1 są odporne na rozwój otyłości związanej z wysokoenergetyczną dietą [38]. Farmakologiczna inaktywacja receptora CB1 za pomocą antagonisty (rimonabant/SR141716) skutkowała redukcją otyłości i stłuszczenia wątroby u gryzoni laboratoryjnych [39, 40].

UKŁAD ENDOKANNABINOIDOWY JAKO PUNKT DOCELOWY DZIAŁANIA LEKÓW

Ingerencja w układ endokannabinoidowy może przynieść korzystne efekty w leczeniu różnych chorób i stanów patologicznych, takich jak zespół metaboliczny, otyłość, uzależnienie od alkoholu, nikotyny i opiatów, choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, schizofrenia, stany przebiegające z utratą pamięci,

przewlekłe zespoły bólowe. Blokada receptora CB1 lub pobudzenie CB2 skutkuje redukcją włóknienia wątroby, zahamowaniem procesów kancerogenezy, ma potencjalnie korzystny wpływ na przebieg przewlekłych chorób zapalnych i alergicznych [41]. Wydaje się, że w przewlekłych chorobach wątroby antagoniści receptora endokannabinoidowego CB1 lub agoniści CB2 korzystnie wpływają na spowolnienie progresji choroby [22, 42]. W zwierzęcym modelu marskości wątroby zastosowanie blokerów receptora CB1 przywracało prawidłowe ciśnienie tętnicze krwi [18, 43]. W badaniach klinicznych potwierdzono korzystne działanie antagonistów receptora CB1 (rimonabantu) na profil lipidów krwi obwodowej i glikemii, a co za tym idzie – na kontrolę zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2. Leczenie to miało również wpływ na modyfikację stylu życia, gdyż w trakcie terapii rimonabantem częstość rzucania palenia papierosów była większa [44]. Z kolei w badaniach na zwierzętach wykazano, że zastosowanie tego leku obniżało preferencje niedojrzałych myszy do spożywania etanolu [45]. Obserwacja ta wskazuje, że można stosować antagonistów receptora CB1 w leczeniu uzależnienia od alkoholu.

WNIOSKI

Badania wskazują na istotne zaangażowanie układu endokannabinoidowego w chorobach wątroby. Wydaje się, że ingerencja w przekąźnictwo endokannabinoidowe, m.in. poprzez blokadę receptora CB1 lub aktywację CB2, korzystnie działa na spowolnienie, a nawet odwrócenie procesów włóknienia wątrobowego. Ma to szczególne znaczenie kliniczne, tym większe, że po latach poszukiwań różnych substancji bądź leków o aktywnościach antyfibrotycznych żaden preparat nie uzyskał do tej pory akceptacji do stosowania w praktyce klinicznej.

Zastosowanie kannabinoidów budzi wiele kontrowersji w ostatnim czasie. Wydaje się, że syntetyczne kannabinoidy o selektywnym agonistycznym bądź antagonistycznym działaniu mogą znaleźć miejsce jako środki terapeutyczne. Głównym problemem związanym z ich stosowaniem jest działanie psychoaktywne. Syntetyczne kannabinoidy stosowane jako środki odurzające stanowią narastający problem społeczny oraz zdrowotny ostatnich lat. W związku z tym jedynie związki działające selektywnie mogą znaleźć ugruntowane miejsce jako środki terapeutyczne.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of Hashish. *J Am Chem Soc* 1964; 86: 1646-7.
- Matsuda L, Lolait SJ, Brownstein MJ, et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346: 561-4.
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365: 61-5.
- Patsenker E, Stickel F. Cannabinoids in liver diseases. *Clin Liver Dis* 2016; 7: 21-5.
- Devane W, Hanus L, Breuer A, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946-9.
- Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 83-90.
- Ma HY, Xu J, Liu X, et al. The role of IL-17 signaling in regulation of the liver-brain axis and intestinal permeability in alcoholic liver disease. *Curr Pathobiol Rep* 2016; 4: 27-35.
- Sugiura T, Kobayashi Y, Oka S, et al. Biosynthesis and degradation of anandamide and 2-arachidonoylglycerol and their possible physiological significance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 66: 173-92.
- Huang H, McIntosh AL, Martin GG, et al. FABP1: a novel hepatic endocannabinoid and cannabinoid binding protein. *Biochemistry* 2016; 55: 5243-55.
- Liu J, Gao B, Mirshahi F, et al. Functional CB1 cannabinoid receptors in human vascular endothelial cells. *Biochem J* 2000; 346: 835-40.
- Cota D, Marsicano G, Tschöp M, et al. The endogenous cannabinoid. *J Clin Invest* 2003; 112: 423-31.
- Osei-Hyiaman D, Depetrillo M, Pacher P, et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005; 115: 1298-305.
- Croci T, Manara L, Areggi G, et al. In vitro functional evidence of neuronal cannabinoid CB1 receptors in human ileum. *Br J Pharmacol* 1998; 125: 1393-5.
- Bouaboula M, Rinaldi M, Carayon P, et al. Cannabinoid-receptor expression in human leukocytes. *Eur J Biochem* 1993; 214: 173-80.
- Julien B, Grenard P, Teixeira-Clerc F, et al. Antifibrogenic role of the cannabinoid receptor CB2 in the liver. *Gastroenterology* 2005; 128: 742-55.
- Sugiura T, Kishimoto S, Oka S, et al. Biochemistry, pharmacology and physiology of 2-arachidonoylglycerol, an endogenous cannabinoid receptor ligand. *Prog Lipid Res* 2006; 45: 405-46.
- Teixeira-Clerc F, Julien B, Grenard P, et al. CB1 cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver fibrosis. *Nat Med* 2006; 12: 671-6.
- Bátkai S, Járαι Z, Wagner J, et al. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nat Med* 2001; 7: 827-32.
- Teixeira-Clerc F, Julien B, Grenard P, et al. Le système endocannabinoïde, une nouvelle cible pour le traitement de la fibrose hépatique. *Pathol Biol* 2008; 56: 36-8.
- Siegmund SV, Uchinami H, Osawa Y, et al. Anandamide induces necrosis in primary hepatic stellate cells. *Hepatology* 2005; 41: 1085-95.
- Fernández-Rodríguez CM, Romero J, Petros TJ, et al. Circulating endogenous cannabinoid anandamide and portal, systemic and renal hemodynamics in cirrhosis. *Liver Int* 2004; 24: 477-83.
- Silvestri C, Paris D, Martella A, et al. Two non-psychoactive cannabinoids reduce intracellular lipid levels and inhibit hepatosteatosis. *J Hepatol* 2015; 62: 1382-90.
- Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 436-44.
- Galve Roperh I, Sanchez C, Cortes ML, et al. Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat Med* 2000; 6: 313-9.
- De Petrocellis L, Melck D, Palmisano A, et al. The endogenous cannabinoid anandamide inhibits human breast cancer cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8375-80.
- Suk KT, Mederacke I, Gwak GY, et al. Opposite roles of cannabinoid receptors 1 and 2 in hepatocarcinogenesis. *Gut* 2016; 65: 1721-32.
- Avraham Y, Israeli E, Gabbay E, et al. Endocannabinoids affect neurological and cognitive function in thioacetamide-induced hepatic encephalopathy in mice. *Neurobiol Dis* 2006; 21: 237-45.
- Dagon Y, Avraham Y, Ilan Y, et al. Cannabinoids ameliorate cerebral dysfunction following liver failure via AMP-activated protein kinase. *FASEB J* 2007; 21: 2431-41.
- Lumsden AB, Henderson JM, Kutner MH. Endotoxin levels measured by a chromogenic assay in portal, hepatic and peripheral venous blood in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 232-6.
- Varga R, Wagner JA, Bridgen DT, et al. Cannabinoids are involved in endotoxin-induced hypotension. *FASEB J* 1998; 12: 1035-44.
- Ghasemi M, Sadeghipour H, Shafaroodi H, et al. Role of the nitric oxide pathway and the endocannabinoid system in neurogenic relaxation of corpus cavernosum from biliary cirrhotic rats. *Br J Pharmacol* 2007; 151: 591-601.
- Gaskari SA, Liu H, Moezi L, et al. Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Br J Pharmacol* 2005; 146: 315-23.
- Bátkai S, Mukhopadhyay P, Harvey-White J, et al. Endocannabinoids acting at CB1 receptors mediate the cardiac contractile dysfunction in vivo in cirrhotic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H1689-95.
- Bonz A, Laser M, Küllmer S, et al. Cannabinoids acting on CB1 receptors decrease contractile performance in human atrial muscle. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41: 657-64.
- Hézode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 42: 63-71.
- Hézode C, Zafrani ES, Roudot-Thoraval F, et al. Daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2008; 134: 432-9.
- Osei-Hyiaman D, Harvey-White D, Batkai J, et al. The role of the endocannabinoid system in the control of energy homeostasis. *Int J Obes* 2006; 30: S33-8.
- Ravinet Trillou C, Delgorge C, Menet C, et al. CB1 cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity. *Int J Obes* 2004; 28: 640-8.
- Gary-Bobo M, Elachouri G, Gallas JF, et al. Rimonabant reduces obesity-associated hepatic steatosis and features of metabolic syndrome in obese Zucker fa/fa rats. *Hepatology* 2007; 46: 122-9.
- Ravinet TC, Arnone M, Delgorge C, et al. Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: R345-53.

41. Muccioli GG. Blocking the cannabinoid receptors: drug candidates and therapeutic promises. *Chem Biodivers* 2007; 4: 1805-27.
42. Cinar R, Iyer MR, Liu Z, et al. Hybrid inhibitor of peripheral cannabinoid-1 receptors and inducible nitric oxide synthase mitigates liver fibrosis. *JCI Insight* 2016; 1: e87336.
43. Ros J, Claria J, To-Figueras J, et al. Endogenous cannabinoids: a new system involved in the homeostasis of arterial pressure in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 2002; 122: 85-93.
44. Gelfand EV, Cannon CP. Rimonabant: a selective blocker of the cannabinoid CB1 receptors for the management of obesity, smoking cessation and cardiometabolic risk factors. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15: 307-15.
45. Wang L, Liu J, Harvey-White J, et al. Endocannabinoid signaling via cannabinoid receptor 1 is involved in ethanol preference and its age-dependent decline in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 1393-8.

PRACA POGLĄDOWA

Rola badań i zabiegów endoskopowych w chorobach wątroby u dzieci – doświadczenia referencyjnego ośrodka endoskopii dziecięcej

The role of endoscopic procedures in pediatric liver diseases – single reference center experience

Marek Woynarowski

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

ADRES DO KORESPONDENCJI: Marek Woynarowski, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, e-mail: m.woynarowski@czd.pl

STRESZCZENIE

Choć wątroba jest narządem mięszzowym, który nie jest bezpośrednio dostępny badaniom endoskopowym, to następstwa chorób tego narządu mogą być wskazaniem do planowych lub nagłych endoskopowych badań diagnostycznych i zabiegów terapeutycznych obejmujących górny i dolny odcinek przewodu pokarmowego oraz drogi żółciowe. Mimo braku sprzętu endoskopowego przeznaczonego dla dzieci możliwości i wskazania do endoskopii w schorzeniach wątroby u dzieci są praktycznie identyczne z możliwościami i wskazaniami u osób dorosłych. W pracy omówiono aspekty pediatryczne endoskopii w chorobach wątroby z punktu widzenia referencyjnej pracowni endoskopii dziecięcej.

SŁOWA KLUCZOWE: endoskopia, nadciśnienie wrotne, cholangiopankreatografia, dzieci.

ABSTRACT

Liver is parenchymal organ that is not directly accessible for endoscopy evaluation. However the sequelae and complications of liver diseases may require endoscopic diagnostic examination or endoscopic therapeutic intervention on upper or lower gastrointestinal tract as well as on biliary tract. Despite lack of small caliber endoscopy equipment developed especially for young age patients the facilities and indications for endoscopy in liver diseases of children are the same as those in adults. The paper describes the pediatric aspects of endoscopy in pediatric liver diseases from the perspective of pediatric reference endoscopy unit.

KEY WORDS: endoscopy, portal hypertension, cholangiopancreatography, children.

WSTĘP

Hepatologia dziecięca różni się od hepatologii osób dorosłych nie tylko pod względem wieku pacjentów, lecz także rodzaju chorób wątroby. U dzieci podstawowym problem są choroby cholestatyczne o podłożu atrezji dróg żółciowych lub rzadkich wad metabolicznych. W tej grupie wiekowej nie występują marskość pozapalna w przebiegu zakażeń wirusami hepatotropowymi [wirus zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV), typu C (*hepatitis C virus* – HCV)] lub nadużywania alkoholu ani przypadki raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma*

– HCC), których częstość występowania u osób dorosłych obecnie bardzo wzrasta. U dzieci znacznie rzadsza jest też kamica dróg żółciowych, która stanowi jeden z głównych problemów hepatologicznych u dorosłych. Jednak wspólną konsekwencją chorób wątroby lub dróg żółciowych wieku dziecięcego i dorosłego są następstwa w postaci nadciśnienia wrotnego lub utrudnionego odpływu żółci. Mogą one być leczone endoskopowo.

Endoskopia przewodu pokarmowego jest obecnie zaawansowaną technologicznie metodą diagnostyczno-terapeutyczną. Zastosowanie endoskopii w diagnosty-

ce i leczeniu chorób wątroby u dzieci nie odbiega od zastosowań tej metody w praktyce klinicznej pacjentów dorosłych.

Celem pracy jest przedstawienie możliwości endoskopii diagnostycznej i zabiegowej z punktu widzenia referencyjnej pracowni endoskopii dziecięcej działającej w ośrodku hepatologicznym. W takich ośrodkach endoskopia może zastąpić lub odsunąć w czasie niektóre zabiegi chirurgiczne bądź też być uzupełnieniem leczenia chirurgicznego schorzeń wątroby.

PRACOWNIA

Badania i zabiegi endoskopowe u dzieci mogą być trudniejsze technicznie niż u osób dorosłych ze względu na małą masę ciała pacjenta, mniejszy kaliber narządów oraz konieczność wykonywania wszystkich zabiegów w znieczuleniu ogólnym. Liczba dzieci, u których należy wykonać badania, jest mniejsza niż liczba dorosłych chorych kwalifikowanych do badań endoskopowych. Z tych powodów pełne możliwości endoskopii diagnostycznej i terapeutycznej u dzieci z chorobami wątroby mogą być dostępne tylko w pracowniach referencyjnych, działających przy ośrodkach gromadzących pacjentów z określonym problemem medycznym, które umożliwiają wielodyscyplinarne leczenie chorego.

W pracowniach endoskopii dziecięcej wykorzystuje się ten sam sprzęt co w pracowniach dla dorosłych. Dotyczy to zarówno torów wizyjnych, endoskopów, jak i drobnego sprzętu, takiego jak cewniki, protezy, koszyczki, balony. Brak sprzętu o mniejszym kalibrze w niektórych przypadkach uniemożliwia przeprowadzenie zabiegu. Dotyczy to szczególnie małych niemowląt z podejrzeniem choroby dróg żółciowych, u których wykonanie badania standardowym duodenoskopem jest niemożliwe.

Personel lekarski i pielęgniarski dziecięcej pracowni endoskopowej musi przejść identyczne jak personel pracowni dla dorosłych szkolenie endoskopowe obejmujące wykonanie wymaganej liczby badań. W pracowniach dziecięcych jest nieco inna specyfika pracy z pacjentem, gdyż wszystkie badania u dzieci w wieku poniżej 10 lat oraz wszystkie terapeutyczne zabiegi endoskopowe niezależnie od wieku pacjenta wykonuje się w znieczuleniu ogólnym. Konieczna jest też rozmowa z pacjentem i z jego rodzicami, a ta znacznie różni się od rozmowy z pacjentem dorosłym.

Podobnie jak u dorosłych, badania endoskopowe u dzieci z chorobami wątroby dzielą się na badania diagnostyczne i zabiegi terapeutyczne, które mogą być wykonywane w trybie planowym bądź nagłym. Wskazania i odrębności tych badań u dzieci omówiono poniżej.

GÓRNY ODCINEK

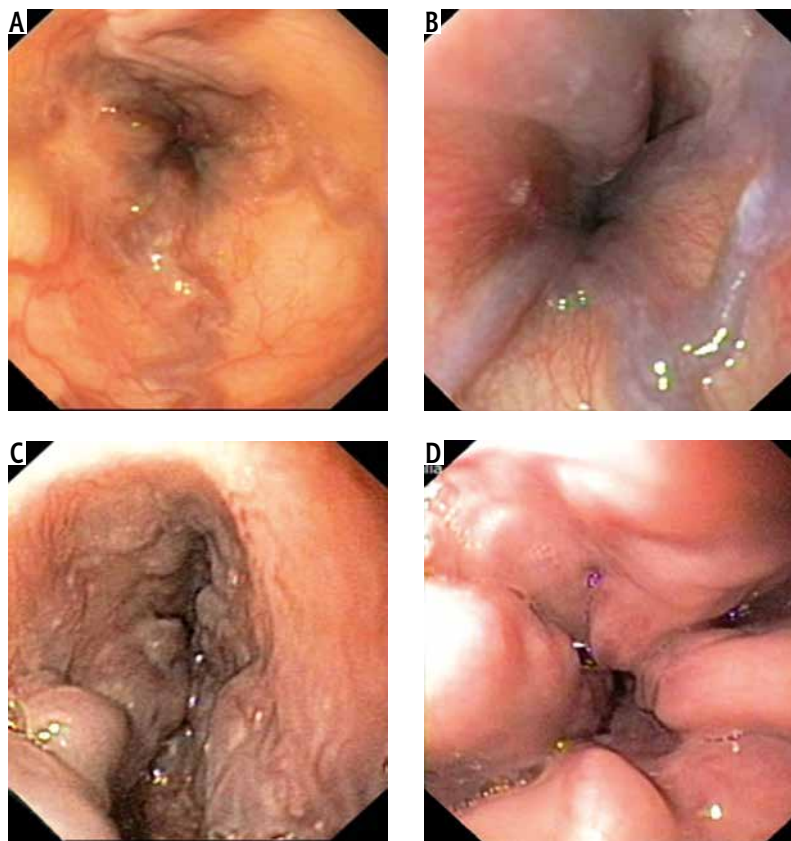
Podstawowym wskazaniem do wykonywania endoskopii u dzieci z chorobami wątroby jest monitorowanie stopnia nadciśnienia wrotnego (ryc. 1). Podobnie jak u dorosłych nadciśnienie wrotne jest skutkiem marskości wątroby i utrudnienia przepływu krwi przez zwłókniały miąższ wątroby. Jedną z odrębności leczenia dzieci jest wyższa niż u dorosłych częstość występowania bloków przedwątrobowych, wynikających z zakrzepu żyły wrotnej, choć poprawa opieki okołoporodowej polegająca na zmniejszeniu częstości cewnikowania naczyń pępowinowych oraz kontrola położenia cewnika w żyłę pępowinową wyraźnie zmniejszyła częstość występowania tego powikłania.

Dzieci z chorobą wątroby, która może w szybkim tempie postępować do marskości wątroby, obserwowane są w warunkach ambulatoryjnych z kontrolą przepływu wrotnego dopplerowskim badaniem USG. Zwolnienie przepływu wrotnego, powiększenie się śledziony lub cechy hipersplenizmu (zmniejszenie liczby leukocytów lub płytek krwi) jest wskazaniem do objęcia pacjenta nadzorem endoskopowym. W niektórych przypadkach nadzór ten rozpoczyna się już w pierwszym półroczu życia dziecka. Badania endoskopowe powtarza się z częstością uzależnioną od obrazu endoskopowego, a ich liczba wzrasta z chwilą stwierdzenia cech nadciśnienia wrotnego. Decyzje o leczeniu endoskopowym podejmuje się u pacjentów, u których doszło już do krwawienia, lub tych, u których wielkość żyłaków i zmiany na ich powierzchni zaczynają zagrażać krwawieniem (zabiegi profilaktyczne).

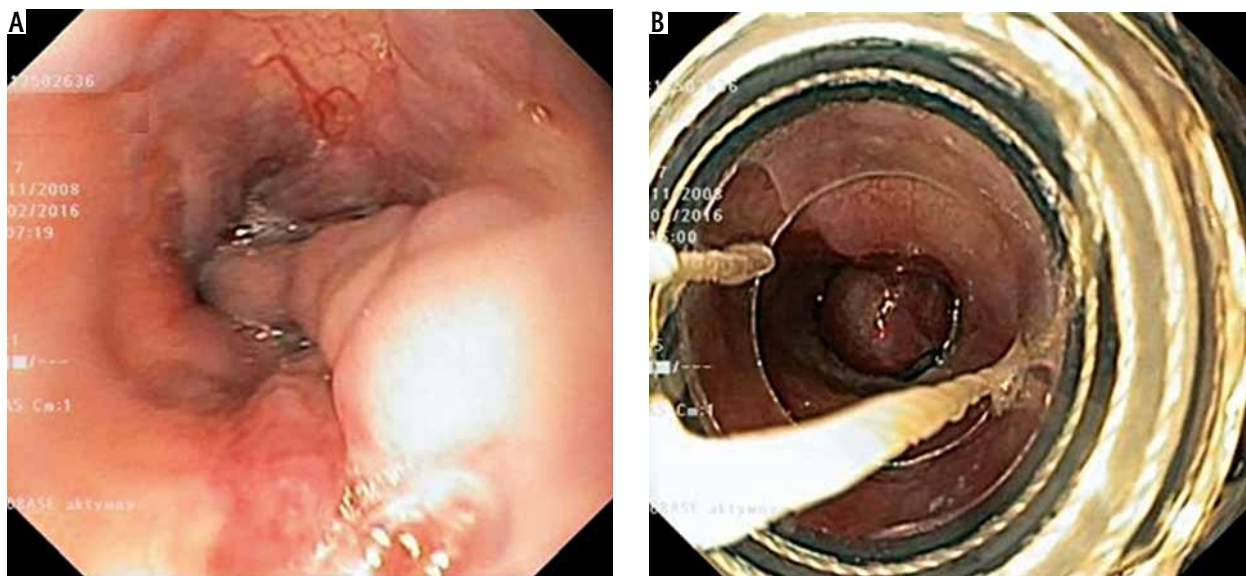
Rodzaj zabiegu zależy od wieku pacjenta i lokalizacji żyłaków. U dzieci z żyłakami przełyku preferowaną metodą jest leczenie za pomocą zakładanych endoskopowo opasek gumowych (*endoscopic band ligation* – EVL) (ryc. 2). Technika ta jest znacznie skuteczniejsza niż stosowane poprzednio metody iniekcyjne (ryc. 3), jednak nie można jej użyć u małych dzieci, u których niemożliwe jest przeprowadzenie aparatu z nasadką do EVL przez gardło. W takich przypadkach trzeba zastosować ostrzyknięcie żyłaków przełyku roztworem polidokanolu, który uciska naczynie i powoduje miejscowy odczyn zapalny, co prowadzi do zamknięcia światła naczynia.

Metoda iniekcyjna jest natomiast metodą z wyboru w leczeniu żyłaków dna żołądka. W czasie zabiegu wykonuje się iniekcje histoakrylowego kleju tkankowego, który natychmiast zamyka światło naczynia i w ciągu kilku kolejnych miesięcy jest ewakuowany do światła żołądka. Metoda pozwala uzyskać eradykację żyłaków i eliminuje ryzyko wystąpienia masywnych krwotoków z żołądka (ryc. 4).

Podobnie jak u dorosłych, u dzieci z chorobami wątroby i krwawieniem z przewodu pokarmowego za-



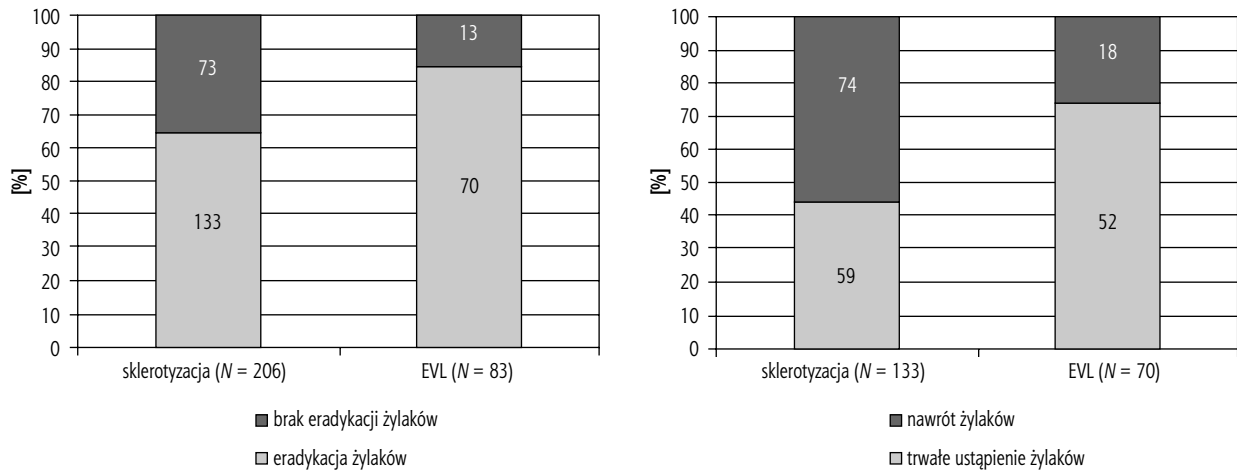
RYCINA 1. Żylaki przełyku: **A** – teleangiektazje, **B** – niewielkie, znikające po wypełnieniu powietrzem żylaki przełyku (I stopień wg klasyfikacji Paqueta), **C** – pasmo żyłaka niezwiązujące średnicy przełyku (II stopień wg klasyfikacji Paqueta), **D** – liczne pasma żyłaków praktycznie zamykające światło przełyku (IV stopień wg klasyfikacji Paqueta). Zdjęcia: Pracownia Diagnostyki Gastroenterologicznej IP CZD



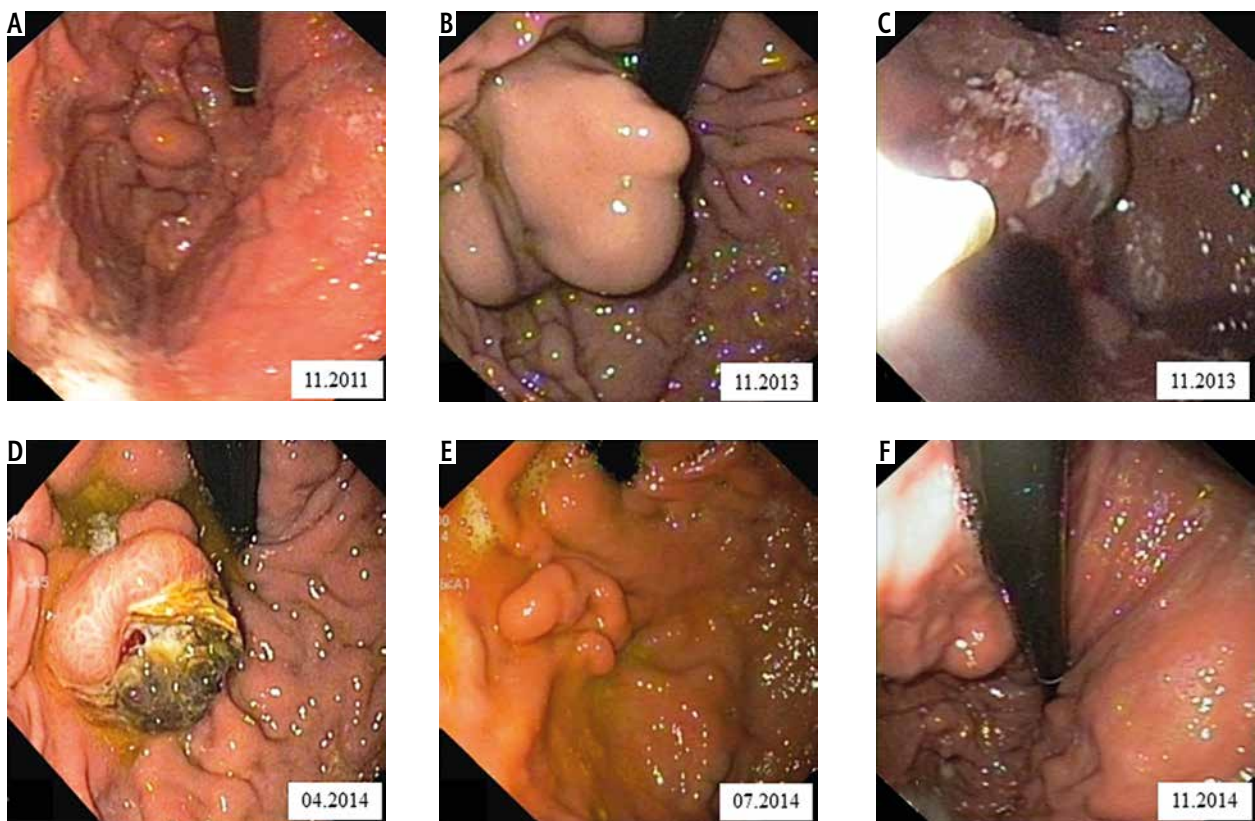
RYCINA 2. Opaskowanie żyłaków przełyku: **A** – pasmo żyłaka przełyku sięgające prawie do połowy światła przełyku, **B** – obraz endoskopowy widoczny przez nasadkę do zakładania opasek gumowych. W głębi polipowaty fałd podwiązanego żyłaka z podwiązką na podstawie

bieg endoskopowy pozwala ustalić miejsce krwawienia i podjąć natychmiastową interwencję terapeutyczną, która może doprowadzić do szybkiego zatrzymania krwawienia i w ten sposób poprawić rokowanie i skró-

cić czas leczenia szpitalnego. Z tego powodu w dziecięcych ośrodkach endoskopowych zajmujących się leczeniem pacjentów z chorobami wątroby utrzymywany jest 24-godzinny dyżur endoskopowy.



RYCINA 3. Porównanie częstości eradykacji żylaków przetyku i nawrotów krwawień żylakowych u dzieci (na podstawie Celińska-Cedro D. IP CZD 2003)



RYCINA 4. Ewolucja żylaków podwpustowych typu GEV2: A – tworzące się żylaki dna żołądka, B, C – duży żylak podwpustowy (B) i zabieg dożyłakowego podania histoakrylowego kleju tkankowego, z częściowym wynaczynieniem się kleju, D – demarkujący się klej tkankowy, E, F – obraz dna żołądka w 8. i 12. miesiącu od rozpoczęcia leczenia endoskopowego. Zdjęcia: Pracownia Diagnostyki Gastroenterologicznej IP CZD

CHOLANGIOGRAFIA

Wprowadzenie rezonansu magnetycznego ograniczyło wskazania do wykonywania endoskopowych cholangiopankreatografii wstecznych (ECPW) w celach wyłącznie diagnostycznych (ryc. 5), natomiast zwiększa się liczba wskazań do wykonywania tych

badania w celach terapeutycznych. Wskazaniem do badania jest ułatwienie odpływu treści żółciowej poprzez wykonanie nacięcia ujścia przewodu żółciowego wspólnego na brodawce Vatera, usunięcie złożeń z przewodów wyprowadzających, poszerzenie zwężenia przewodów lub czasową implantację protezy żółciowej (ryc. 6). Podczas badania endoskopowego



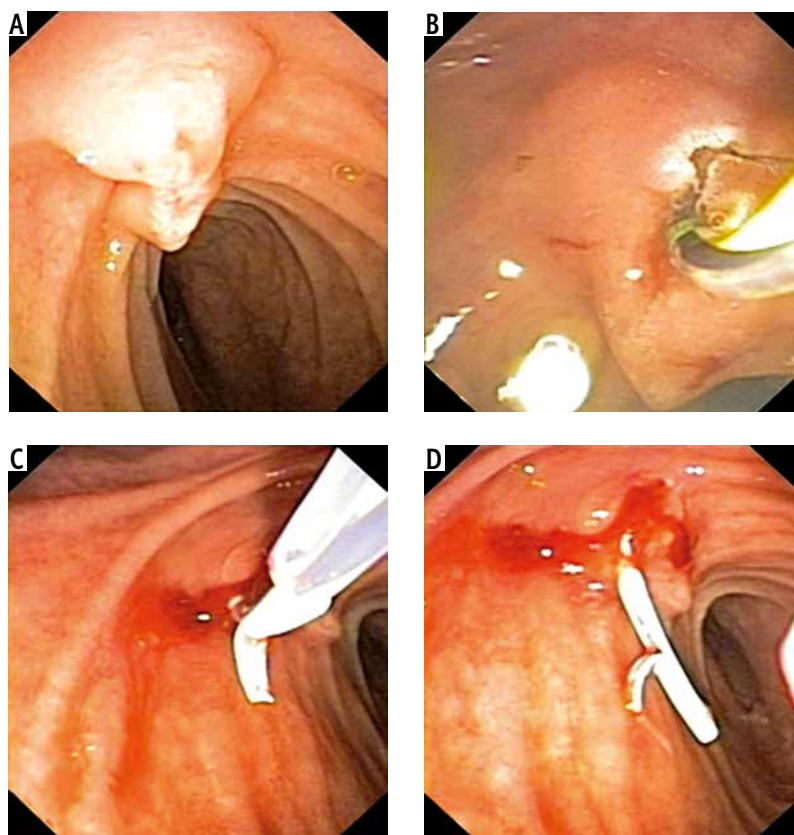
RYCINA 5. Prawidłowy cholangiogram uzyskany poprzez podanie kontrastu przez cewnik wprowadzony endoskopowo do dróg żółciowych. Zdjęcie: Pracownia Diagnostyki Gastroenterologicznej IP CZD

możliwe jest pobranie materiału do badania patomorfologicznego, co przyspiesza diagnostykę zmian nowotworowych (ryc. 7).

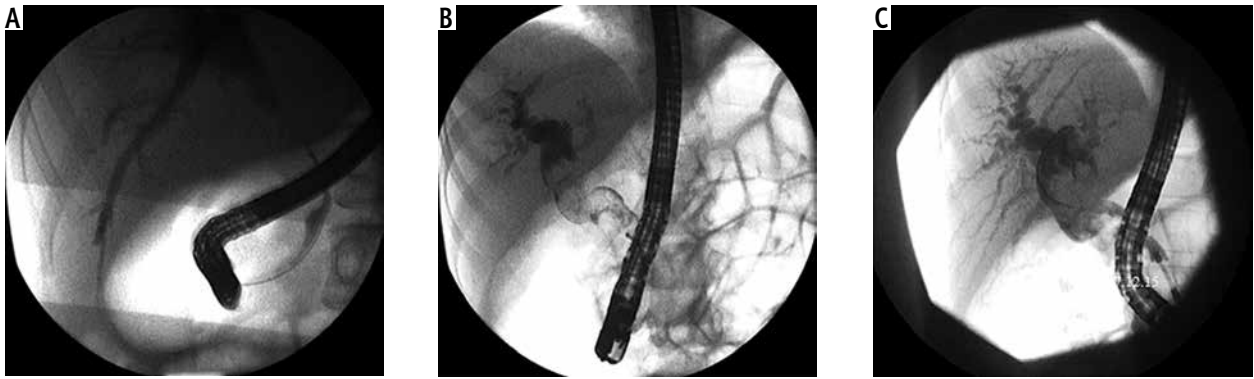
Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna jest badaniem trudnym technicznie i wymagającym dużego doświadczenia i zgrania lekarza oraz asysty. Z tych powodów badanie u dzieci wykonuje się w nielicznych dziecięcych pracowniach endoskopowych, a endoskopiści zajmujący się pacjentami dorosłymi rzadko podejmują się badania u dzieci.

Głównym wskazaniem do badania u dorosłych jest kamica dróg żółciowych. W doświadczeniu pracowni autora kamica żółciowa stanowi główną przyczynę wykonywania zabiegów u dzieci (ryc. 8). Innymi wskazaniami do ECPW (ryc. 9) są nieprawidłowości w drogach żółciowych w przebiegu PSC (ryc. 10), wad wrodzonych, powikłań po zabiegach chirurgicznych. Wskazaniem do ECPW mogą być też urazy wątroby lub ucisk z zewnątrz na drogi żółciowe. Rzadkim wskazaniem u dzieci są paliatywne zabiegi udrażniania drogi żółciowej u dzieci ze zmianami nowotworowymi w obrębie lub w sąsiedztwie dróg żółciowych.

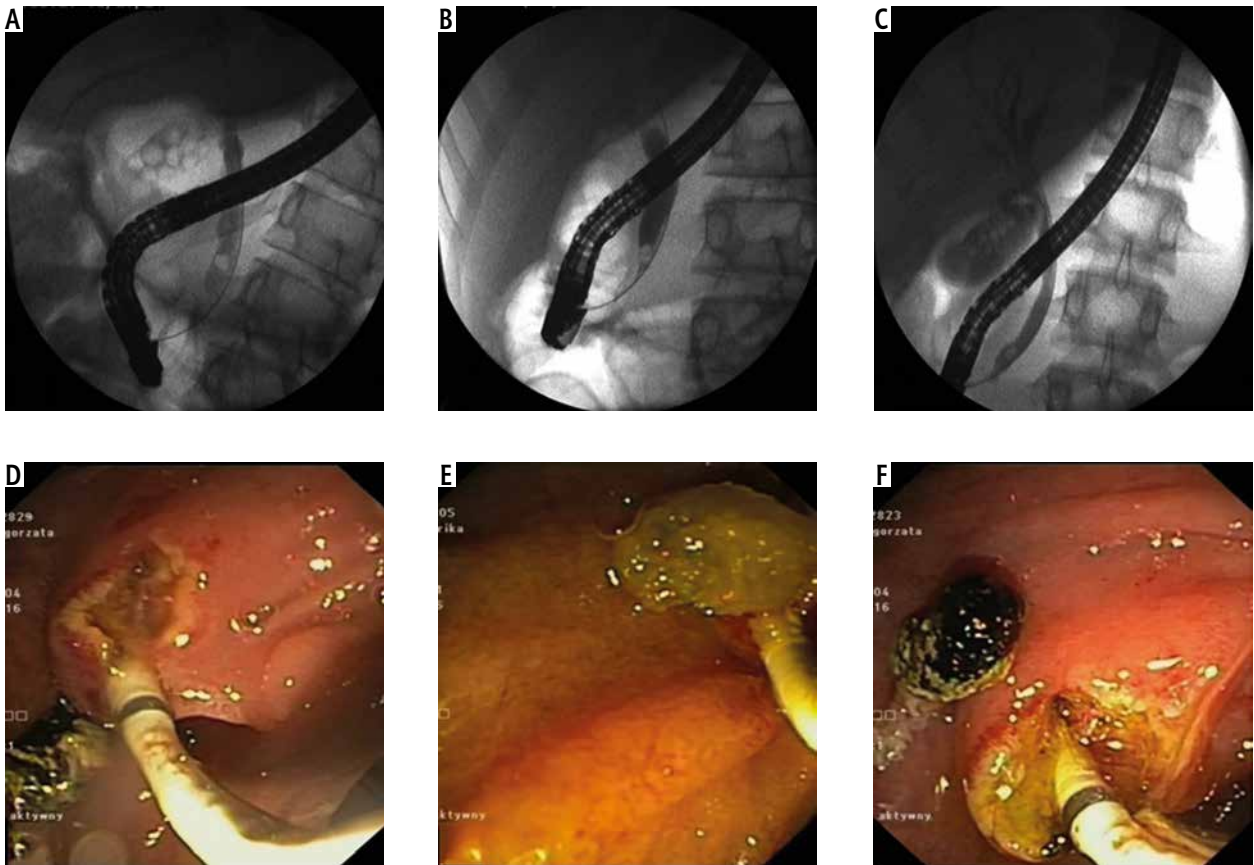
Skuteczność zabiegów ECPW mierzona częstością kaniulacji przewodów żółciowych u dzieci w pracowniach dziecięcych nie odbiega od skuteczności u dorosłych i przekracza 90% (ryc. 11). Odsetek powikłań jest niski (< 10%), a podstawowym powikłaniem, podobnie jak u dorosłych, jest przemijający odczyn zapalny ze strony trzustki.



RYCINA 6. Kolejne etapy zabiegu udrażniania odpływu z przewodu żółciowego: **A** – ujście brodawki Vatera, **B** – nacięcie ujścia brodawki Vatera sfinkterotomem, **C** – wprowadzenie protezy do przewodu żółciowego, **D** – proteza założona do przewodu żółciowego. Zdjęcia: Pracownia Diagnostyki Gastroenterologicznej IP CZD



RYCINA 7. Zmiany nowotworowe: **A** – chłoniak Burkitta – ucisk na przewód żółciowy z zewnątrz, **B, C** – mięsak zarodkowy dróg żółciowych – masa rozrastająca się wewnątrz przewodu żółciowego wspólnego. Zdjęcia: Pracownia Diagnostyki Gastroenterologicznej IP CZD



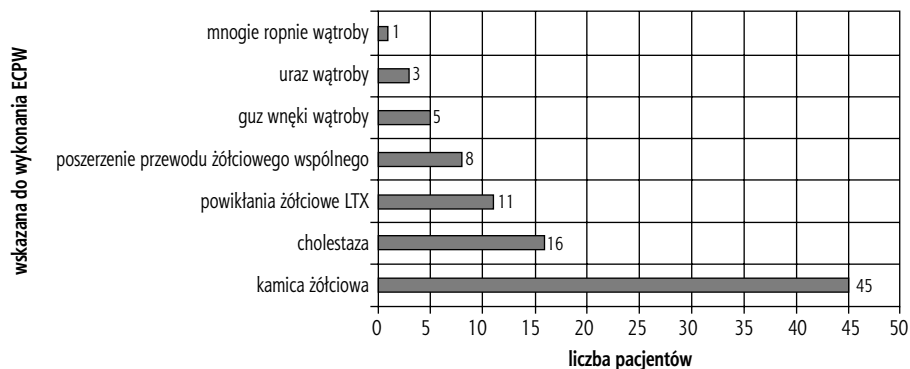
RYCINA 8. Kamica pęcherzyka i przewodów żółciowych: **A-C** – radiogramy pokazujące obecność złożeń w pęcherzyku żółciowym i w przewodzie żółciowym wspólnym (PŻW), **D** – nacięta brodawka Vatera, **E** – bezpostaciowe błoto żółciowe usunięte z PŻW, **F** – uformowany, twardy zółg barwnikowy usunięty z PŻW. Zdjęcia: Pracownia Diagnostyki Gastroenterologicznej IP CZD

DOLNY ODCINEK

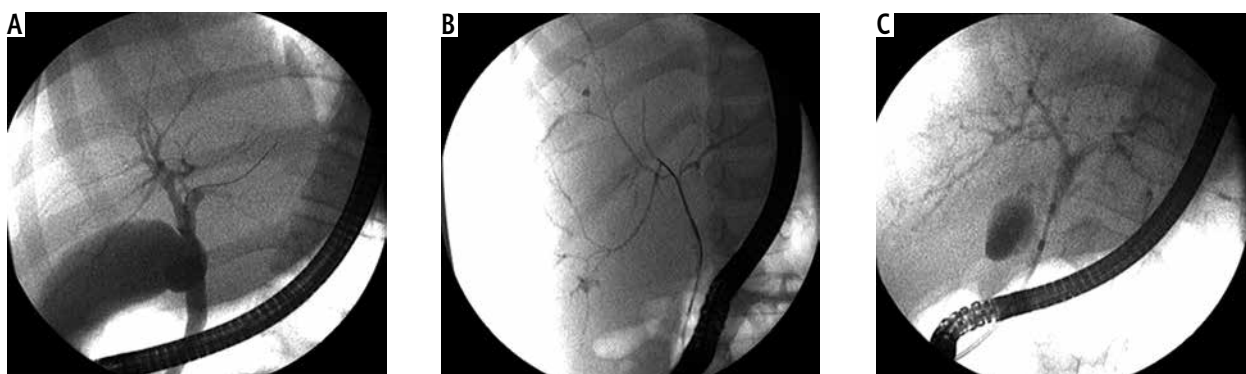
Kolonoskopia u dzieci z chorobami wątroby może być wskazana w przypadku poszukiwania źródeł krwawienia w przebiegu nadciśnienia wrotnego, zlokalizowanych poza górnym odcinkiem przewodu pokarmowego. Żyłki umiejscowione w odbytnicy występują

rzadko, ale mogą być źródłem krwawienia i wymagać leczenia endoskopowego.

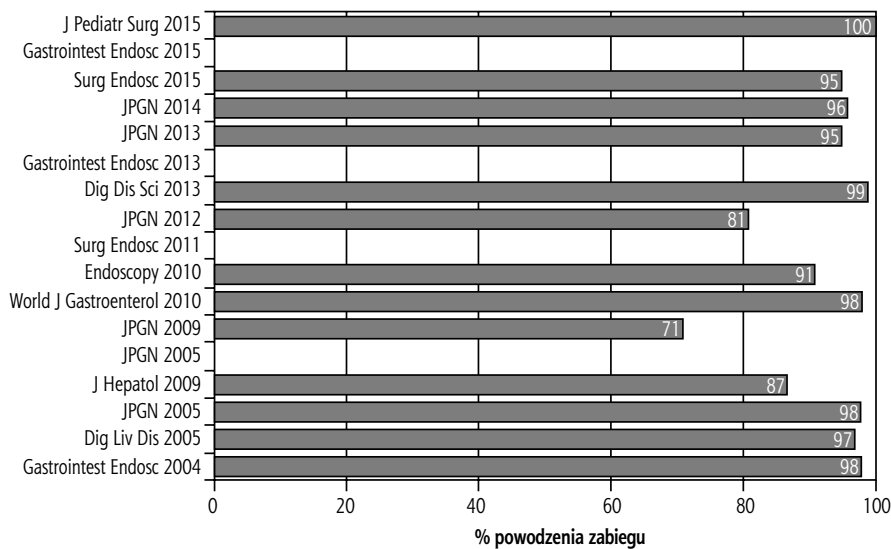
Innym wskazaniem do wykonania kolonoskopii jest rozpoznanie u dziecka pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych, które może współwystępować z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. W przypadku podejrzenia koincydencji tych dwóch rozpoznań



RYCINA 9. Wskazania do endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW) w pracowni Diagnostyki Gastroenterologicznej IP CZD



RYCINA 10. Obraz dróg żółciowych u pacjentów z pierwotnie stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych. Zdjęcia: Pracownia Diagnostyki Gastroenterologicznej IP CZD



RYCINA 11. Powodzenie zabiegów endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej mierzone częstością kaniulacji brodawki Vater'a wg danych z piśmiennictwa

można wykorzystać znieczulenie ogólne do jednoczesnego wykonania biopsji wątroby i kolonoskopii.

PODSUMOWANIE

Endoskopia w chorobach wątroby u dzieci, podobnie jak u dorosłych, jest pełnoprawną metodą diagno-

styczną i terapeutyczną. Powinna ona być dostępna w ośrodkach wysokospecjalistycznych zajmujących się leczeniem schorzeń wątroby.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Winter HS, Murphy MS, Mougnot JF, Cadranel S. Pediatric Gastrointestinal Endoscopy. BC Decker Inc. 2006.
2. Gershman G, Thomson M. Practical Pediatric Gastrointestinal Endoscopy. Wiley-Blackwell 2012.
3. Woynarowski M, Bacewicz L, Cielecka-Kuszyk J i wsp. Obiektywizacja ocen w hepatologii. Med Sci Rev Hepatol 2013; 13: 7-34.
4. Gastroenterologia dziecięca – podręcznik do specjalizacji. Socha P, Lebensztejn D, Kamińska D (red.). Media Press, Warszawa 2016.
5. Thomson M, Tringali A, Dumonceau JM, et al. Paediatric gastrointestinal endoscopy: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition and European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 64: 133-53.

