

Rocznik Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego

# HEPATOLOGIA



2018, Vol. 18

pod redakcją  
dr. hab. n. med. Jerzego Jaroszewicza

### **Autorzy prac**

Monika Augustyn  
Aleksandra Bura  
Maciej Bura  
Kinga Czarnecka  
Paulina Czarnecka  
Marcin Czarnecki  
Magdalena Durlik  
Robert Flisiak  
Waldemar Halota  
Justyna Janocha-Litwin  
Jerzy Jaroszewicz  
Jacek Juszczyk  
Joanna Kozłowska  
Michał Kukła  
Wojciech Lisik  
Piotr Małkowski

Iwona Mozer-Lisewska  
Małgorzata Pawłowska  
Monika Pazgan-Simon  
Anna Piekarska  
Magdalena Rogalska-Płońska  
Karolina Rostkowska  
Krzysztof Simon  
Barbara Sobala-Szczygieł  
Małgorzata Sobolewska-Pilarczyk  
Krzysztof Tomaszewicz  
Olga Tronina  
Marta Wawrzynowicz-Syczewska  
Alicja Wiercińska-Drapało  
Dorota Zarębska-Michaluk  
Aleksander Zińczuk  
Jolanta Zuwała-Jagiełło

ISSN 1730-5039

#### **Opracowanie i druk na zlecenie:**

TERMEDIA Wydawnictwo  
ul. Kleeberga 2, 61-615 Poznań, Poland  
tel./faks +48 61 822 77 81  
e-mail: [termedia@termedia.pl](mailto:termedia@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](mailto:j.michalak@termedia.pl)

Dyrektor Naukowy Wydawnictwa Termedia  
Maciej Banach

Sekretarz Redakcji  
Marzena Demska  
e-mail: [m.demska@termedia.pl](mailto:m.demska@termedia.pl)

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

**Szanowni Państwo,  
Członkowie Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego, Fascynaci Hepatologii,**

z wielką przyjemnością przekazuję w Państwa ręce najnowsze wydanie rocznika Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego „Hepatology”, mając nadzieję, że przynajmniej po części zaspokoi ono głód wiedzy. Wydanie to jest szczególne, gdyż zawiera rekomendacje polskich grup ekspertów HBV oraz HCV na rok 2018. Dokumenty te wyznaczają kierunki w diagnostyce i terapii przewlekłych zapaleń wątroby typu B i C w rutynowej praktyce klinicznej.

Najistotniejszą cechą hepatologii jest interdyscyplinarność oraz przenikanie się różnych dziedzin naukowych (mikrobiologii, biologii molekularnej, genetyki, medycyny klinicznej, epidemiologii i in.). Wyjątkowo cenne są opracowania dotyczące manifestacji pozawątrobowych chorób wątroby lub ich konsekwencji dla innych narządów. Coraz częściej uświadamiamy sobie też, że wirusowe zapalenia wątroby to nie tylko HBV i HCV – niedawno przez Polskę przetoczyła się epidemia wirusowego zapalenia wątroby typu A. W coraz większym stopniu wzrasta świadomość środowiska hepatologicznego w zakresie pozornie rzadszych zakażeń, takich jak HEV. Dzięki wynikom kilku prac wielośrodkowych z kraju o pozornie niskim ryzyku zakażenia HEV staliśmy się „liderem” Europy. Wzbudza to zaniepokojenie, zwłaszcza w przypadku innych słabo zbadanych patogenów.

Kolejnym ważnym wątkiem poruszonym w „Hepatology” z 2018 r. jest wpływ środowiska, szczególnie żywności, na choroby wątroby. Od dawna już nie mówimy o tzw. diecie wątrobowej, ale z całą pewnością dalecy jesteśmy od zrozumienia wpływu żywności na postęp choroby wątroby, czego dowodzą niedawne elektryzujące doniesienia wskazujące na korzystny efekt picia kawy. Pozostaje jednak pytanie o herbatę. Polecam także artykuł na temat korzystnego wpływu diety w profilaktyce raka wątrobowokomórkowego.

Wielu hepatologów uważa, że kolejna epidemia będzie dotyczyć zaburzeń metabolicznych, w tym niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD). Warto jednak pamiętać, że NAFLD jest schorzeniem uwarunkowanym nie tylko przez geny i styl życia, lecz także przez mechanizmy związane z przerostem flory bakteryjnej jelita cienkiego. Po części można je traktować jako chorobę zakaźną, prowadzącą do niewydolności wątroby i konieczności przeszczepienia tego narządu.

Dziękując Autorom za czas, który znaleźli mimo natłoku innych obowiązków, serdecznie zachęcam Czytelników do studiowania artykułów zamieszczonych w czasopiśmie.

**dr hab. n. med. Jerzy Jaroszewicz**  
**wiceprezes Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego**



PRACA SPECJALNA

# Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV dotyczące leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w roku 2018

## Recommendations by Polish Group of Experts for HCV for the treatment of viral hepatitis C in 2018

Waldemar Halota, Robert Flisiak, Jacek Juszczyk,  
Piotr Małkowski, Małgorzata Pawłowska,  
Krzysztof Simon, Krzysztof Tomaszewicz

Polska Grupa Ekspertów HCV

ADRES DO KORESPONDENCJI: Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz,  
e-mail: kikczak@cm.umk.pl

### STRESZCZENIE

Głównym celem terapii zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) jest eliminacja wirerii, co powoduje zatrzymanie lub regresję zmian chorobowych w wątrobie, blokując progresję do kolejnych następstw historii naturalnej. Redukuje to ponadto ryzyko generowania dalszych zakażeń. Każda osoba zakażona HCV powinna mieć dostęp do terapii lub ponownej terapii lekami przeciwwirusowymi (DAA), dotyczy to również dzieci po 12. roku życia. Rekomendacje przedstawiają zasady diagnozowania i leczenia zakażeń HCV, wyróżniając takie stany kliniczne, jak nefropatia, koinfekcje HBV i HIV, niewydolność wątroby oraz pacjentów w okresie okołoprzeszczepowym. W rekomendacjach tradycyjnie uwzględniono wszystkie zarejestrowane leki anty-HCV, mimo że niektóre z nich ciągle oczekują na wprowadzenie do programów lekowych Narodowego Funduszu Zdrowia. Należy pamiętać o ryzyku interakcji leków DAA z lekami przyjmowanymi wcześniej przez chorego.

**SŁOWA KLUCZOWE:** wirus zapalenia wątroby typu C, diagnostyka, przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby, leczenie.

### ABSTRACT

The goals of treatment is to eliminate hepatitis C virus (HCV) infection, stop or reverse histological changes, reduce the risk of hepatocellular carcinoma development and transmission of the infection to other individuals. According to the recommendation all patients with chronic HCV infection should receive treatment. Current recommendations provide guidelines to select optimal medication, assessment of liver fibrosis, treatment efficacy, dealing with resistance to direct acting antivirals, monitoring for hepatocellular carcinoma, management of HBV/HCV coinfection and drug interactions. It contains also advice on treatment of special patients populations such as renal failure, liver transplant and hepatic decompensation, as well as retreatment of patients which failed interferon free therapy. Moreover specific recommendations of management patients infected with different genotypes with currently reimbursed regimens or those expected to become available shortly in Poland are also included.

**KEY WORDS:** hepatitis C virus, diagnostics, chronic hepatitis, liver cirrhosis, therapy.

### WSTĘP

Choroby, których czynnikiem etiologicznym jest wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), są rzadko rozpoznawane na podstawie obrazu klinicznego, gdyż zwykle przebiegają przez wiele lat bezobjawowo lub skąpoobjawowo. W konsekwencji rozpoznanie jest często poprzedzone przypadkowym wykryciem wykładników laboratoryjnych zakażenia HCV. W ostatnich latach w Polsce przeciwciała anty-HCV

stwierdzono u mniej niż 1% mieszkańców w zależności od badanej populacji i stosowanej metodyki badawczej. Prowadzone badania pozwalają na oszacowanie odsetka Polaków czynnie zakażonych HCV na 0,4–0,5%, co oznacza występowanie wirusowego zapalenia wątroby typu C u ok. 150 tysięcy osób. Podstawowym problemem jest identyfikacja osób zakażonych, ocena zaawansowania choroby wątroby oraz potrzeb terapeutycznych [1–4]. W Polsce przeważa genotyp 1b

(82%), a inne genotypy to: genotyp 3 (11,3%), 4 (3,5%) i 1a (3,2%). Zakażenia genotypami 2, 5 i 6 mogą być rozpoznawane sporadycznie [5, 6].

Uważa się, że do 40% ostrych zakażeń ustępuje samoistnie, a u pozostałych osób przewlekłe zakażenie HCV pojawia się po wielu latach, zazwyczaj na etapie zaawansowanych zmian w wątrobie. U ok. 20% przewlekłe zakażonych tym wirusem wystąpi marskość tego narządu lub rak wątrobowokomórkowy (HCC). Zakażenie HCV wywołuje liczne zespoły pozawątrobowe, w tym najczęściej krieglobulinemię mieszaną (w większości przypadków przebiegającą bezobjawowo) oraz chłoniaki nieziarnicze z limfocytów B (B-NHL) [5, 7, 8].

Leczenie ma na celu eliminację zakażenia HCV, zatrzymanie lub cofnięcie się zmian histologicznych, ograniczenie ryzyka rozwoju marskości wątroby i HCC, a także eliminację potencjalnych źródeł nowych zakażeń. Zakażeni HCV powinni być kwalifikowani do leczenia jak najszybciej. Leczenia nie rekomenduje się u chorych z małym potencjałem życiowym [7, 9].

## OSTRE ZAKAŻENIE WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Jedynym obiektywnym kryterium rozpoznania ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW typu C) jest wystąpienie jego wykładników laboratoryjnych (podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej, obecność anty-HCV i/lub HCV-RNA) u osoby wcześniej seronegatywnej lub po udokumentowanej ekspozycji na zakażenie HCV.

Należy pamiętać, że jeśli HCV-RNA wykrywa się już po 1–3 tygodniach od zakażenia, to przeciwciała anty-HCV dopiero po 4–10 tygodniach. W okresie pojawienia się pierwszych objawów klinicznych anty-HCV są obecne tylko u 50–70% chorych. U części z nich przeciwciała anty-HCV w ogóle nie występują, stąd o zakażeniu przesądza niekiedy wyłącznie obecność HCV-RNA w surowicy.

Jak wspomniano, odsetek osób spontanicznie eliminujących zakażenie sięga 40%, co uzasadnia wstrzymanie się z leczeniem pacjentów w ostrym okresie choroby. Dlatego zaleca się rozpoczęcie terapii po co najmniej 24-tygodniowym okresie obserwacji po pierwszym wykryciu przeciwciał. Leczenie rozpoczynamy jednak bez takiej zwłoki w przypadku wznowy zakażenia HCV po przeszczepieniu wątroby. Wysoka skuteczność 8-tygodniowej terapii bezinterferonowej u chorych z ostrym WZW zachęca do jej rozważenia w przypadku ciężkiego przebiegu choroby lub gdy może ona wpłynąć niekorzystnie na współistniejące schorzenia, np. niedobory odporności, marskość wątroby [7, 10].

## PRZEWLEKŁE ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Manifestacją kliniczną tych zakażeń mogą być przewlekłe zapalenie wątroby, marskość oraz HCC, a także wspomniane wcześniej pozawątrobowe manifestacje zakażenia HCV. Obecność HCV-RNA w surowicy przez co najmniej 6 miesięcy pozwala na rozpoznanie przewlekłego zakażenia tym wirusem. Dodatkowym warunkiem kwalifikacji chorego do terapii z powodu zakażenia HCV jest oznaczenie genotypu wirusa, a u zakażonych HCV genotypem 1 – także subgenotypów oraz ocena zaawansowania włókienia wątrobowego. W przypadku rozpoznania marskości wątroby nie jest konieczne zachowanie 6-miesięcznego okresu oczekiwania na rozpoczęcie terapii.

Monitorowanie przebiegu zakażenia i terapii powinno odbywać się z wykorzystaniem oznaczeń HCV-RNA metodami o poziomie wykrywalności  $\leq 15$  IU/ml.

## ZALECENIA OGÓLNE

Decyzja o wyborze schematu terapeutycznego musi uwzględniać aktualną dostępność, skuteczność oraz profil bezpieczeństwa. Pacjent powinien być poinformowany o czasie trwania terapii, potencjalnych działaniach niepożądanych każdego z leków, możliwych interakcjach z innymi stosowanymi przez niego lekami i znaczeniu przestrzegania zalecanego reżimu leczenia oraz zasadach kontynuowania i przerywania terapii.

## Rekomendowane leki

W tabeli 1 przedstawiono leki uwzględnione w niniejszych rekomendacjach, które jednocześnie zostały zarejestrowane przez EMA (*European Medicines Agency*). Dopuszcza się możliwość stosowania leków nieuwzględnionych w tabeli 1 po uzyskaniu stosownej rejestracji, zgodnie z ich charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [7].

Większość leków o bezpośrednim działaniu przeciwirusowym (*direct acting antivirals* – DAA) wymienionych w tabeli 1 jest stosowana w skojarzeniach jednotabletkowych. Należą do nich:

- glekaprewir (GLE), pibrentaswir (PIB),
- sofosbuwir (SOF), welpataswir (VEL), woksylaprewir (VOX),
- SOF, VEL,
- SOF, ledipaswir (LDV),
- elbaswir (EBR), grazoprewir (GZR),
- ombitaswir (OBV), parytaprewir (PTV), rytonawir.

TABELA 1. Dawkowanie leków uwzględnionych w rekomendacjach (leki w grupach wymienione w kolejności alfabetycznej)

Grupy leków	Klasy	Leki	Dawka dobową
leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym ( <i>direct acting antivirals</i> – DAA)	inhibitory NS3 (proteazy)	glekaprewir (GLE) grazoprewir (GZR) parytaprewir (PTV) woksylaprewir (VOX)	300 mg/dobę w 1 dawce 100 mg/dobę w 1 dawce 150 mg/dobę w 1 dawce 100 mg/dobę w 1 dawce
	inhibitory NS5B (polimerazy)	dazabuwir (DSV) sofosbuwir (SOF)	500 mg/dobę w 2 dawkach 400 mg/dobę w 1 dawce
	inhibitory NS5A	daklataswir (DCV) elbaswir (EBR) ledipaswir (LDV) ombitaswir (OBV) pibrentaswir (PIB) welpataswir (VEL)	60 mg/dobę w 1 dawce 50 mg/dobę w 1 dawce 90 mg/dobę w 1 dawce 25 mg/dobę w 1 dawce 120 mg/dobę w 1 dawce 100 mg/dobę w 1 dawce
inne	rybawiryna	rybawiryna (RBV)	1000 mg przy masie ciała < 75 kg 1200 mg przy masie ciała > 75 kg

### Ocena włóknienia wątrobowego

Włóknienie powinno być oceniane wg 5-stopniowej skali od 0 do 4, za pomocą elastografii dynamicznej wykonanej techniką umożliwiającą pomiar sztywności tkanki wątrobowej wyrażonej w kPa (*shear wave elastography* – SWE, *transient elastography* – TE, *acoustic radiation force impulse* – ARFI) lub biopsji wątroby. W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań nieinwazyjnych zaleca się wykonanie biopsji wątroby (jeśli nie jest ona przeciwwskazana). Jej wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające.

W przypadkach przeciwwskazania zarówno do biopsji, jak i elastografii wątroby lub gdy wynik badania jest niemożliwy do oceny, pacjent może być kwalifikowany do leczenia na podstawie wyniku jednego z testów surowiczych. Najbardziej dostępnym z nich jest APRI (*aspartate aminotransferase/platelet ratio index*), którego wartości poniżej 1,0 pozwalają na wykluczenie z dużym prawdopodobieństwem zaawansowanego włóknienia wątrobowego, a przez to umożliwiają skrócenie czasu terapii [11].

### Ocena skuteczności leczenia

W celu oceny skuteczności leczenia niezbędne jest oznaczenie obecności HCV-RNA lub HCVcAg po upływie przynajmniej 12 tygodni od zakończenia leczenia. Ewentualna ocena odpowiedzi na terapię w trakcie jej trwania może być przydatna w ocenie adherencji pacjenta, ale ze względu na krótki czas trwania terapii bezinterferonowych w praktyce nie jest przydatna. Z kolei badanie na zakończenie leczenia nie informuje o jego skuteczności, gdyż nawet w przypad-

kach wyników dodatnich obserwuje się eliminację zakażenia HCV po 12-tygodniowej obserwacji.

Terapię można uznać za skuteczną, jeżeli 12 tygodni po jej zakończeniu nie stwierdza się obecności wirusowego RNA (HCV-RNA) lub antygenu rdzeniowego (HCVcAg) we krwi, co oznacza uzyskanie trwałej odpowiedzi. Powtórzenie tych badań po 24 tygodniach od zakończenia leczenia jest uzasadnione w przypadkach wyników wątpliwych po 12 tygodniach. Skuteczność terapii powinna być oceniana metodami zapewniającymi poziom detekcji HCV-RNA  $\leq 15$  IU/ml lub HCVcAg  $\leq 3,0$  fmol/l [7, 12].

### Oporność na leki przeciwwirusowe

Ze względu na ryzyko selekcji substytucji warunkujących oporność (*resistance associated substitution* – RAS) monoterapia z zastosowaniem DAA jest niedopuszczalna, dlatego terapia bezinterferonowa powinna polegać na łączeniu od 2 do 3 inhibitorów NS3, NS5A i NS5B z ewentualnym uzupełnieniem o RBV. Największe znaczenie praktyczne mają RAS dla NS5A ze względu na trwałość oporności. Dotychczas nie ustalono optymalnych ponownych terapii w przypadku ich pojawienia się po nieskutecznym leczeniu. Przypuszczalnie w takich sytuacjach oznaczenie mutacji lekoopornych może pomóc w wyborze optymalnej terapii.

### Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C u dzieci

Dzieci matek zakażonych HCV powinny być rutynowo badane w kierunku zakażenia tym wirusem. Rekomenduje się leczenie zakażeń HCV u wszystkich dzieci nieleczonych oraz z wcześniejszym niepowodzeniem terapii anty-HCV. Ocena histopatologiczna

wątroby nie jest obligatoryjnym kryterium kwalifikacji do leczenia. Podstawowym schematem terapeutycznym w tym przypadku są terapie bezinterferonowe, jednak brakuje obiektywnych badań klinicznych w grupie od 3. do 12. roku życia. Do czasu jednoznacznych rozstrzygnięć należy rozważyć możliwość odroczenia terapii i wdrożenia jej po ukończeniu 12. roku życia.

Decyzja o rozpoczęciu terapii u dzieci < 12. roku życia powinna być indywidualizowana na podstawie genotypu HCV, zaawansowania choroby wątroby (ocenianego na podstawie biopsji wątroby), potencjalnych działań niepożądanych, historii wcześniejszego leczenia i obecności chorób towarzyszących. Dzieci te powinny być kierowane do ośrodków doświadczonych w leczeniu dzieci z PZW typu C w celu rozważenia terapii bezinterferonowych (*off-label*).

Terapie bezinterferonowe są najlepszą opcją terapeutyczną u dzieci powyżej 12. roku życia (> 35 kg), niezależnie od zaawansowania choroby wątroby (tab. 2) [13, 14].

## Marskość i rak wątrobowokomórkowy

Osoby zakażone HCV, zwłaszcza z marskością wątroby, powinny być systematycznie monitorowane w kierunku HCC z zastosowaniem badania ultrasonograficznego wątroby oraz ewentualnie dodatkowo oznaczania  $\alpha$ -fetoproteiny (AFP). Badania ultrasonograficzne wątroby wykonuje się obowiązkowo przed rozpoczęciem terapii oraz nie później niż po 12 tygodniach od jej zakończenia, a następnie w odstępach 24-tygodniowych przez okres nie krótszy niż 4 lata po zakończeniu leczenia, a u pacjentów z marskością wątroby lub wywiadem HCC – przez czas nieokreślony [15, 16]. Dodatkowo chorzy z marskością wątroby powinni mieć regularnie wykonywane badania endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Badanie stężenia AFP nie powinno być stosowane w celu wczesnej diagnostyki HCC, ale może być przydatne w ustalaniu rokowania już rozpoznanego raka oraz w monitorowaniu skuteczności podjętej terapii.

Przy podejrzeniu zmiany nowotworowej rekomenduje się czterofazowe badanie kontrastowe tomografii komputerowej (CT) lub rezonans magnetyczny (NMR) z kontrastem. Badanie ultrasonograficzne (USG) z kontrastem nie jest zalecane do rutynowego rozpoznawania HCC. Zarówno USG, jak i CT oraz NMR powinny być wykonywane przez specjalistów z doświadczeniem w obrazowaniu wątroby [17].

Pomimo początkowych doniesień dotyczących zwiększonego ryzyka wystąpienia HCC po terapii DAA, badania przeprowadzone w dużych grupach leczonych wykluczyły taką możliwość u osób zakażonych HCV bez wcześniejszego wywiadu HCC [18–22]. Sytuacja jest odmienna u chorych leczonych wcześniej z powodu HCC, u których włączenie terapii DAA może generować ryzyko nawrotu nowotworu o dużej dynamice [23, 24]. Zaleca się, aby u takich chorych w trakcie co najmniej 6-miesięcznej obserwacji wykluczyć wznowę choroby (CT, NMR, AFP) i dopiero po tym czasie podejmować terapię anty-HCV. Dobrym kryterium monitorowania tych skutków są stężenia AFP.

## Współzakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i HIV

Terapia zakażenia HCV związanego z koinfekcją wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub HIV jest identyczna jak w monoinfekcji HCV, jednak leki antyretrowirusowe wymagają szczególnej analizy ryzyka interakcji lekowych.

Jak wynika z publikacji kazuistycznych, leczenie DAA u współzakażonych HCV i HBV może wywoływać zagrażającą życiu reaktywację zakażenia HBV. Pierwsze przypadki odnotowano głównie w Azji i wiązały się przeważnie z niedostatecznym monitorowaniem zakażenia HBV [25, 26].

Uzasadnia to konieczność wykonania badania HBsAg, a w przypadku chorych z zaburzeniami odporności (np. immunosupresja, terapia biologiczna, zakażenie HIV) dodatkowo badania obecności anty-HBc-*-total*, u każdego kwalifikowanego do terapii DAA. Na podstawie aktualnie dostępnych danych osoby im-

TABELA 2. Leczenie dzieci powyżej 12. roku życia i o masie ciała powyżej 35 kg

Rekomendacje	Czas [tygodnie]
GT1 – LDV/SOF – nieleczeni bez marskości wątroby lub ze skompensowaną marskością, a także ponowna terapia chorych bez marskości	12
GT1 – LDV/SOF – ponowna terapia chorych z marskością wątroby	24
GT2 – SOF + RBV – nieleczeni lub ponowna terapia chorych bez marskości lub ze skompensowaną marskością wątroby	12
GT3 – SOF + RBV – nieleczeni lub ponowna terapia chorych bez marskości lub ze skompensowaną marskością wątroby	24
GT4–6 – LDV/SOF – nieleczeni lub ponowna terapia chorych bez marskości lub ze skompensowaną marskością wątroby	12

GT – genotyp.



munokompetentne z obecnymi przeciwciałami anty-HBc-total, ale bez stwierdzonego HBsAg nie wymagają specjalnego monitorowania przed terapią i w trakcie terapii zakażenia HCV [27–29]. U wszystkich chorych z obecnością HBsAg, a także u chorych z zaburzeniami odporności, u których stwierdza się izolowaną obecność anty-HBc-total, przed rozpoczęciem terapii HCV konieczne jest oznaczenie HBV-DNA. Ponadto wskazane jest w trakcie terapii monitorowanie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w odstępach 2–4-tygodniowych wg następujących zasad:

- a) jeżeli przed leczeniem zakażenia HCV nie jest wykrywane HBV-DNA, a aktywność ALT jest prawidłowa, to w przypadku wzrostu aktywności ALT w trakcie terapii DAA powyżej górnej granicy normy należy natychmiast zlecić badanie HBV-DNA i nie czekając na jego wynik, włączyć równolegle do terapii DAA leczenie analogiem nukleozydowym (entekawir) lub nukleotydom (tenofowir);
- b) jeśli przed leczeniem zakażenia HCV nie jest wykrywane HBV-DNA, a aktywność ALT przekracza górną granicę normy i nie zmniejsza się w pierwszych 4 tygodniach stosowania DAA, powinno się powtórnie wykonać badanie HBV-DNA i powtórzyć je do końca terapii; w przypadku pojawienia się wirerii HBV należy włączyć równolegle do terapii DAA leczenie analogiem nukleozydowym (entekawir) lub nukleotydom (tenofowir);
- c) jeżeli przed leczeniem zakażenia HCV jest wykrywane HBV-DNA, to miesiąc przed włączeniem DAA powinno się rozpocząć terapię analogiem nukleozydowym (entekawir) lub nukleotydom (tenofowir);
- d) jeśli pacjent przed włączeniem DAA był leczony z powodu zakażenia HBV, leczenie należy kontynuować równolegle z terapią DAA.

### Niewydolność nerek

Chorzy z eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> powinni być leczeni zgodnie z ogólnymi zasadami terapii zakażeń HCV. Optymalnym leczeniem w zakażeniach wszystkimi genotypami u chorych z ciężkimi zaburzeniami funkcji nerek (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), zwłaszcza hemodializowanych, jest GLE/PIB, a u zakażonych genotypem 1 lub 4 można również stosować terapię GZR/EBR lub OBV/PTV/r + dazabuwir (DSV).

### Przeszczepienie wątroby

Warunkiem ochrony przeszczepionej wątroby przed nawrotem zakażenia HCV jest uzyskanie niewykrywalności wirerii co najmniej miesiąc przed zabiegiem. Uzasadnia to jak najwcześniejsze rozpo-

zcięcie terapii po zakwalifikowaniu do przeszczepienia wątroby. Wczesne rozpoczęcie leczenia stwarza szansę uniknięcia zabiegu przeszczepienia wątroby u pacjentów z MELD  $\leq 20$ .

Terapia przeciwwirusowa chorego z zaawansowaną niewydolnością wątroby (MELD  $> 20$ ) powinna być poprzedzona zabiegiem przeszczepienia tego narządu. Dotyczy to również pacjentów, gdy przewidywany czas do zabiegu jest na tyle krótki, że nie gwarantuje uzyskania skutecznej supresji wirerii HCV. W tych przypadkach po przeszczepieniu wątroby pacjent powinien być ściśle monitorowany w celu wczesnego wykrycia ewentualnego nawrotu wirerii, a jeżeli to nastąpi, należy rozpocząć terapię bezinterferonową najpóźniej w ciągu miesiąca od wykrycia HCV-RNA.

Pacjenci, u których przeszczepienie nastąpiło w trakcie terapii zakażenia HCV, powinni kontynuować leczenie przez 12 tygodni po zabiegu. Przed rozpoczęciem leczenia należy sprawdzić potencjalne interakcje lekowe pomiędzy DAA a pozostałymi lekami przyjmowanymi przez pacjenta (zwłaszcza immunosupresyjnymi) w celu ewentualnej ich zmiany lub modyfikacji dawkowania [30, 31].

Optymalnymi opcjami terapeutycznymi w zakażeniach wszystkimi genotypami u chorych po przeszczepieniu wątroby są GLE/PIB lub SOF/VEL. Alternatywą u osób zakażonych HCV genotypem 1 i 4 może być SOF/LDV + RBV lub OBV/PTV/r  $\pm$  DSV  $\pm$  RBV, u zakażonych genotypem 2 SOF + RBV, a u zakażonych genotypem 3 SOF + daklataswir (DCV)  $\pm$  RBV [7, 32–39].

### Chorzy z niewyrównaną marskością wątroby

U chorych z wywiadem incydentów encefalopatii wątrobowej, wodobrzusza, kwalifikowanych do klasy B i C wg skali Childa-Pugha (CP), a także u chorych po przeszczepieniu wątroby terapia powinna być prowadzona pod szczególnym nadzorem w ośrodkach z doświadczeniem w leczeniu chorych z niewyrównaną marskością wątroby. Powinny one mieć możliwość natychmiastowej hospitalizacji i kwalifikacji do przeszczepienia wątroby. Chorzy z marskością wątroby w klasie C wg skali CP powinni przede wszystkim być kwalifikowani do przeszczepienia wątroby.

Obecnie brakuje przekonujących danych dotyczących wyboru schematu terapeutycznego w tych przypadkach; leki GLE/PIB oraz PTV/OBV/r zgodnie z ChPL nie są zalecane w niewydolności wątroby klasy B oraz przeciwwskazane w klasie C, natomiast GZR i EBR są przeciwwskazane zarówno w klasie B, jak i w klasie C. Z publikacji klinicznych wynika, że ryzyko upośledzenia funkcji wątroby w przebiegu terapii DAA z zastosowaniem OBV/PTV/r + DSV  $\pm$  RBV jest podobne jak w schemacie SOF/LDV [40–43].

## Interakcje lekowe leków przeciwwirusowych

Przed rozpoczęciem terapii zakażenia HCV konieczne jest sprawdzenie potencjalnych interakcji z innymi lekami przyjmowanymi przez chorego, które mogą mieć wpływ na skuteczność, dawkowanie lub bezpieczeństwo terapii. W przypadku stwierdzenia ryzyka poważnych interakcji należy zmienić planowany schemat terapii zakażenia HCV, a jeżeli nie jest to możliwe, zmienić wcześniej stosowane leki na bezpieczne lub zmodyfikować ich dawkowanie. Szczególnej uwagi wymagają leki immunosupresyjne i antyretrowirusowe. Większość wątpliwości dotyczących interakcji lekowych można wyjaśnić, korzystając ze strony internetowej [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) [31].

## ZALECENIA SZCZEGÓŁOWE

Podstawowym kryterium różnicującym postępowanie terapeutyczne było dotychczas badanie genotypu HCV, ocena zaawansowania choroby wątroby oraz ewentualne wcześniejsze niepowodzenie terapeutyczne. Pojawienie się leków pangenotypowych powoduje, że ocena genotypu wirusa traci na znaczeniu, jednak nadal obowiązuje w praktyce klinicznej. Decyduje o tym szeroki dostęp do terapii genotypowo swoistych.

### Leki pangenotypowe

W tabeli 3 przedstawiono dostępne opcje terapeutyczne dla osób dorosłych wcześniej nieleczonych lub leczonych nieskutecznie.

#### Glekaprewir/pibrentaswir (GLE/PIB)

Jedna tabletkę leku zawiera 100 mg GLE i 40 mg PIB. Stosuje się jednorazowo trzy tabletki dziennie wraz z jedzeniem. Czas terapii wynosi 8 tygodni w przypadku pacjentów bez marskości wątroby, wcześniej nieleczonych lub leczonych nieskutecznie PEG-IFN- $\alpha$  + RBV  $\pm$  SOF lub SOF + RBV. Chorzy z wyrównaną marskością wątroby i po zabiegu przeszczepienia wątroby powinni otrzymywać GLE/PIB przez 12 ty-

godni, a zakażeni HCV genotypem 3 po nieskutecznej wcześniejszej terapii przez 16 tygodni. Lek nie jest zalecany chorym z zaburzeniami czynności wątroby (klasa B i C wg skali CP), zwłaszcza w przypadkach niewyrównanej marskości wątroby [33].

#### Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (SOF/VEL/VOX)

Jedna tabletkę leku zawiera 400 mg SOF, 100 mg VEL i 100 mg VOX. Stosuje się jedną tabletkę dziennie wraz z jedzeniem. Niezależnie od genotypu zakażającego u pacjentów bez marskości wątroby, wcześniej nieleczonych czas terapii wynosi 8 tygodni. Chorzy z wyrównaną marskością wątroby, podobnie jak poddawani ponownej terapii po niepowodzeniach DAA, powinni otrzymywać SOF/VEL/VOX przez 12 tygodni. Lek nie jest zalecany chorym z niewyrównaną marskością wątroby (klasa B i C wg skali CP) [44].

#### Sofosbuwir/welpataswir (SOF/VEL)

Jedną tabletkę leku zawierającą 400 mg SOF i 100 mg VEL podaje się 1 raz dziennie przez 12 tygodni, niezależnie od zaawansowania choroby wątroby. U pacjentów zakażonych genotypem 3 z wyrównaną marskością wątroby należy rozważyć dołączenie RBV. W przypadku pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, niezależnie od genotypu HCV, konieczne jest włączenie RBV, której dawkowanie powinno być dostosowywane indywidualnie. U chorych z wcześniejszym niepowodzeniem terapii zawierającej inhibitory NS5A leczenie skojarzone z RBV powinno zostać wydłużone do 24 tygodni [34].

### Terapie genotypowo swoiste

W tabeli 4 przedstawiono dostępne opcje terapeutyczne dla dorosłych wcześniej nieleczonych lub leczonych nieskutecznie, których stosowanie powinno być ograniczone do zakażeń określonymi genotypami HCV. Dodatkowo SOF z LDV można stosować u dzieci powyżej 12. roku życia.

TABELA 3. Zalecane terapie pangenotypowe i czas ich trwania

Terapia	GT1a	GT1b	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6
GLE/PIB	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–16 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni
SOF/VEL/VOX	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni
SOF/VEL $\pm$ RBV	12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni

„/” wskazuje na terapię złożoną z leków występujących jako jeden preparat łączony, „ $\pm$ ” dołączenie RBV zależne od zaleceń.

TABELA 4. Zalecane terapie i czas ich trwania w zależności od genotypu wirusa

Terapia	GT1a	GT1b	GT3	GT4	GT5	GT6
OBV/PTV/r + DSV ± RBV	12–24 tygodni	8–12 tygodni				
OBV/PTV/r + RBV				12 tygodni		
SOF + DCV ± RBV			12–24 tygodni			
SOF/LDV ± RBV*	12–24 tygodni	8–24 tygodni		12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni
GZR/EBR ± RBV	12–16 tygodni	12 tygodni		12–16 tygodni		

„+” wskazuje na terapię złożoną z leków występujących jako oddzielne preparaty, „/” wskazuje na terapię złożoną z leków występujących jako jeden preparat łączony, „±” dołączenie leku w zależności od zaleceń, „\*” zalecane również u dzieci powyżej 12. roku życia.

## Zakażenia HCV genotypem 1

### Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir (OBV/PTV/r + DSV)

Jedna tabletkę leku zawiera 12,5 mg OBV, 75 mg PTV, 50 mg r, a druga 250 mg DSV. Dwie tabletki OBV/PTV/r powinny być podawane 1 raz dziennie wraz z jedzeniem, a tabletkę DSV 2 razy dziennie. W przypadku zakażenia HCV subgenotypem 1b lek stosuje się przez 12 tygodni u chorych nieleczonych bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością tego narządu. Okres ten można skrócić do 8 tygodni u chorych z minimalnym do umiarkowanego włóknienia wątroby ( $\leq F 2$ ). U pacjentów zakażonych subgenotypem 1a schemat ten zostaje uzupełniony o RBV, przy czym u chorych z marskością wątroby czas terapii wydłuża się do 24 tygodni. U chorych z zakażeniem wirusem o nieznanym lub niejednoznacznym podtypie genotypu 1 lub z zakażeniem mieszanym genotypem 1a/1b należy postępować tak jak w przypadku zakażenia genotypem 1a. Po przeszczepieniu wątroby stosuje się 24-tygodniową terapię w skojarzeniu z RBV. OBV/PTV/r + DSV jest przeciwwskazany u chorych z niewyrównaną marskością wątroby stopnia (klasa C wg skali CP) [32, 35, 36, 40, 41].

### Sofosbuwir/ledipaswir (SOF/LDV)

Jedna tabletkę leku zawierająca 90 mg LDV i 400 mg SOF podawana jest 1 raz dziennie niezależnie od jedzenia. U pacjentów wcześniej nieleczonych, bez marskości wątroby terapia powinna trwać 12 tygodni, przy czym może być ona skrócona do 8 tygodni, gdy u zakażonych genotypem 1b zaawansowanie włóknienia wątroby nie przekracza F 2. Pacjenci z marskością oraz po przeszczepieniu wątroby powinni być leczeni SOF/LDV w skojarzeniu z RBV przez 12 tygodni, a w przypadku braku możliwości stosowania RBV terapia powinna być wydłużona do 24 tygodni. SOF/LDV można stosować u dzieci powyżej 12. roku życia [37, 42].

## Grazoprewir + elbaswir (GZR/EBR)

Jedna tabletkę leku zawierająca 50 mg EBR i 100 mg GZR, podawana jest 1 raz dziennie niezależnie od jedzenia. U zakażonych genotypem 1, niezależnie od subgenotypu i zaawansowania choroby, terapia powinna trwać 12 tygodni. U zakażonych genotypem 1a z wyjściową wiremią  $> 800\,000$  IU/ml oraz w przypadku występowania RASs swoistych dla NS5A czas leczenia należy wydłużyć do 16 tygodni, stosując dodatkowo RBV. W przypadku chorych po niepowodzeniu stosowania trójlekowej terapii interferonowej (z inhibitorem proteazy) należy dołączyć RBV. GZR/EBR jest przeciwwskazany u chorych z niewyrównaną marskością wątroby klasy B lub C wg skali CP [45].

## Zakażenie HCV genotypem 2

W leczeniu zakażeń HCV genotypem 2 na plan pierwszy wysuwa się kombinacja SOV/VEL lub GLE/PIB przez 12 tygodni, jednak oba te leki są niedostępne w polskich programach lekowych [33, 34]. Do czasu uzyskania dostępu do refundowanych terapii pangenotypowych można rozważyć stosowanie w tych przypadkach SOF + RBV przez 12 tygodni [39, 46].

## Zakażenie HCV genotypem 3

### Sofosbuwir + daklataswir (SOF + DCV)

Sofosbuwir + daklataswir (SOF + DCV) powinien być stosowany przez 12 tygodni, przy czym w przypadku ponownej terapii chorych bez marskości wątroby leczenie powinno być uzupełnione o RBV. Chorzy z marskością wątroby lub wznową zakażenia po przeszczepieniu tego narządu powinni być leczeni przez 24 tygodnie [7, 38]. Ze względu na brak refundacji tej opcji terapeutycznej do czasu uzyskania dostępności terapii pangenotypowych u chorych zakażonych genotypem 3 można rozważyć stosowanie przez 12 tygodni SOF + RBV w skojarzeniu z interferonem pegylo-

nym  $\alpha$  (PEG-INF- $\alpha$ ) zgodnie z rekomendacjami PGE HCV z 2017 r. [46]. Terapia ta zapewnia wysoką skuteczność u chorych zakażonych genotypem 3, ale jest obciążona typowymi dla interferonu  $\alpha$  działaniami niepożądanymi [47, 48]. U pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu wymagających natychmiastowej terapii można rozważyć SOF + RBV przez 24 tygodnie.

## Zakażenie HCV genotypem 4

### Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + rybawiryna (OBV/PTV/r + RBV)

Leczenie powinno być prowadzone w skojarzeniu z RBV przez 12 tygodni u chorych z przewlekłym zapaleniem lub wyrównaną marskością wątroby [35, 40].

### Sofosbuwir/ledipaswir (SOF/LDV)

Terapia tymi lekami trwa 12 tygodni, przy czym u pacjentów z marskością wątroby, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lub po przeszczepieniu wątroby dodaje się do schematu RBV. W przypadku przeciwwskazań do tego leku czas leczenia wydłuża się do 24 tygodni [37, 41].

### Grazoprewir + elbaswir (GZR/EBR)

Terapia trwa 12 tygodni, ale u chorych po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu lub gdy wiremia przekracza 800 000 IU/ml czas leczenia należy wydłużyć do 16 tygodni, dodając jednocześnie RBV [45].

## Zakażenie HCV genotypem 5 i 6

### Sofosbuwir/ledipaswir (SOF/LDV)

Chorych wcześniej nieleczonych bez marskości wątroby należy leczyć przez 12 tygodni. Pacjenci kwalifikowani do ponownej terapii oraz z marskością wątroby lub po przeszczepieniu tego narządu powinni dodatkowo otrzymywać RBV. W tych przypadkach leczenie wydłuża się do 24 tygodni [37].

## Ponowna terapia zakażeń HCV

Chorzy po nieskutecznej terapii zawierającej interferon  $\alpha$  (w tym terapii trójlekowej) powinni zostać jak najszybciej poddani ponownej terapii bezinterferonowej na zasadach obowiązujących chorych dotychczas nieleczonych. Chorzy zakażeni genotypem 3 po nieskutecznej terapii SOF + RBV lub SOF + PEG-IFN + RBV powinni włączyć ponownie terapię GLE/PIB, SOF/VEL lub SOF/VEL/VOX.

Zakażeni innymi genotypami po nieskutecznej terapii SOF/LDV, OBV/PRV/r  $\pm$  DSV, GZR/EBV lub innej terapii bezinterferonowej powinni otrzymać ponowną terapię z zastosowaniem trzech DAA o różnych mechanizmach działania w skojarzeniu z RBV przez 24 tygodnie. Optymalną opcją jest SOF/VEL/VOX + RBV, ale możliwe jest też zastosowanie GLE/PIB + SOF + RBV. W przypadku niedostępności tych terapii można zastosować inny niż wcześniejszy schemat terapeutyczny, z uwzględnieniem RBV przez 24 tygodnie [49].

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

- Wedemeyer H, Dore GJ, Ward JW. Estimates on HCV disease burden worldwide – filling the gaps. *J Viral Hepatitis* 2015; 22 (Suppl 1): 1-5.
- Flisiak R, Halota W, Horban A, et al. Analysis of risk factors related to HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 1213-7.
- Flisiak R, Halota W, Tomaszewicz K, et al. Forecasting the disease burden of chronic hepatitis C virus in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 70-6.
- Walewska-Zielecka B, Religioni U, Juszczak G, et al. Anti-hepatitis C virus seroprevalence in the working age population in Poland, 2004 to 2014. *Eurosurveill* 2017; 22: 30441.
- Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014; 61 (1 Suppl): S58-68.
- Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Janczewska E, et al. Treatment of HCV infection in Poland at the beginning of the interferon-free era—the EpiTer-2 study. *J Viral Hepat* 2018 in press. doi: 10.1111/jvh.12861.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017; 66: 153-94.
- Juszczak J. Hepatitis C, patogenez i terapia. Termedia, Poznań 2016.
- Jaroszewicz J, Flisiak-Jackiewicz M, Lebensztejn D, Flisiak R. Current drugs in early development for treating hepatitis C virus-related hepatic fibrosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2015; 24: 1229-39.
- Basu P, Niraj JS, Nimy J, et al. Sofosbuvir and ledipasvir versus sofosbuvir and simeprevir combination therapy in the management of acute hepatitis C: a randomized open label prospective clinical pilot study. SLAM C study. Interim data. *AASLD Nov 15, 2015; 110318, ID: 1074.*
- [www.hepatitic.uw.edu/page/clinical-calculators/apri](http://www.hepatitic.uw.edu/page/clinical-calculators/apri).
- Łucejko M, Flisiak R. Quantitative measurement of HCV core antigen for management of interferon-free therapy in HCV-infected patients. *Antivir Ther* 2018; 23: 149-56.
- Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children. a position paper by the hepatology committee of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66: 505-15.
- HCV in Children. HCV Guidance: Recommendations for testing, managing, and treating Hepatitis C. [www.hcvguidelines.org/last update 2017, September 21](http://www.hcvguidelines.org/last update 2017, September 21).
- Gheorghie L, et al. Alpha fetoprotein – a useful for follow-up of interferon-free treated cirrhotic patients with de novo hepa-

- to cellular carcinoma after SVR. EASL HCC Summit, Geneva, 2-5 February 2017. P12.09.
16. Castano A, et al. Alpha fetoprotein (AFP) levels before and after sustained virological response with direct-acting antivirals (DAAs) in patients with liver cirrhosis due to hepatitis C virus (HCV). EASL HCC Summit, Geneva, 2-5 February 2017. P13.04-YI.
  17. Wasiak D, Małkowski P. Wytyczne leczenie raka wątrobowokomórkowego (HCC). *Med Sci Mon Rev Hepatol* 2013; 13: 112-5.
  18. Reig M, Mariño Z, Perelló C, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016; 65: 719-26.
  19. Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S, et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *J Med Virol* 2017; 89: 476-83.
  20. ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CirVir and CO23 CUPILT cohorts). Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: data from three ANRS cohorts. *J Hepatol* 2016; 65: 734-40.
  21. Nault JC, Colombo M. Hepatocellular carcinoma and direct acting antiviral treatments: controversy after revolution. *J Hepatol* 2016; 65: 741-7.
  22. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016; 65: 727-33.
  23. Cavaletto L, et al. Comparison between de-novo occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) after direct-acting antivirals (DAAs) in cirrhotic patients with hepatitis C: a real-life cohort study. EASL HCC Summit, Geneva, 2-5 February 2017. P10.05.
  24. Kolly P, et al. Hepatocellular carcinoma after direct antiviral agent treatment: a European multicenter study. EASL HCC Summit, Geneva, 2-5 February 2017. P11.09-YI.
  25. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus: a review of cases reported to the U.S. Food and Drug administration adverse event reporting system. *Ann Intern Med* 2017; 166: 792-8.
  26. Ende AR, Kim NH, Yeh MM, et al. Fulminant hepatitis B reactivation leading to liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C treated with simeprevir and sofosbuvir: a case report. *J Med Case Rep* 2015; 9: 164.
  27. Yanny BT, Latt NL, Saab S, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation among patients treated with ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2018; in press, doi: 10.1097/MCG.0000000000000986.
  28. Mücke MM, Backus LI, Mücke VT, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; pii: S2468-1253(18)30002-5.
  29. Sulkowski MS, Chuang WL, Kao JH, et al. No evidence of reactivation of hepatitis B virus among patients treated with ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 1202-4.
  30. Badri P, Dutta S, Coakley E. Pharmacokinetics and dose recommendations for cyclosporine and tacrolimus when coadministered with ABT-450, ombitasvir, and dasabuvir. *Am J Transplant* 2015; 15: 1313-22.
  31. www.hep-druginteractions.org.
  32. Tronina O, Durlik M, Wawrzynowicz-Syczewska M, et al. Real-world safety and efficacy of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir ± ribavirin (OBV/PTV/r/+DSV±RBV) therapy in recurrent hepatitis C virus (HCV) genotype 1 infection post-liver transplant: AMBER-CEE Study. *Ann Transplant* 2017; 22: 199-207.
  33. Maviret, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
  34. Epclusa, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
  35. Viekirax, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
  36. Exviera, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
  37. Harvoni, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
  38. Daklinza, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
  39. Sovaldi, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
  40. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, et al. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 946-956.
  41. Flisiak R, Flisiak-Jackiewicz M. Ombitasvir and paritaprevir boosted with ritonavir and combined with dasabuvir for chronic hepatitis C. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 559-67.
  42. Flisiak R, Łucejko M, Mazur W, et al. Effectiveness and safety of ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin in the treatment of HCV infection: the real-world HARVEST study. *Adv Med Sci* 2017; 62: 387-92.
  43. Calleja JL, Crespo J, Rincón D, et al. Spanish Group for the Study of the Use of Direct-acting Drugs Hepatitis C Collaborating Group. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol* 2017; 66: 1138-48.
  44. Vosevi, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
  45. Zepatier, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
  46. Halota W, Flisiak R, Juszczak J, et al. Recommendations for the treatment of hepatitis C in 2017. *Clin Exp Hepatol* 2017; 3: 47-55.
  47. Zarębska-Michaluk D, Flisiak R, Jaroszewicz J, et al. Is interferon-based treatment of viral hepatitis C genotype 3 infection still of value in the era of direct-acting antivirals? *J Interferon Cytokine Res* 2018; 38: 93-100.
  48. Cornberg M, Petersen J, Schober A, et al. Real-world use, effectiveness and safety of anti-viral treatment in chronic hepatitis C genotype 3 infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 688-700.
  49. Wyles D, Weiland O, Yao B, et al. Retreatment of hepatitis C infection in patients who failed Glecaprevir/Pibrentasvir (Maggellan-3). CROI 2018.

## PRACA SPECJALNA

# Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HBV dotyczące leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B w 2018 roku

## Recommendations for the treatment of chronic viral hepatitis B in 2018 by Polish Group of Experts for HBV

Robert Flisiak, Waldemar Halota,  
Jerzy Jaroszewicz, Jacek Juszczyk,  
Piotr Małkowski, Małgorzata Pawłowska,  
Anna Piekarska, Krzysztof Simon,  
Krzysztof Tomasiewicz,  
Marta Wawrzynowicz-Syczewska

Polska Grupa Ekspertów HBV

**ADRES DO KORESPONDENCJI:** prof. Robert Flisiak, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, e-mail: [robert.flisiak@umb.edu.pl](mailto:robert.flisiak@umb.edu.pl)

### STRESZCZENIE

Celem terapeutycznym w leczeniu osób zakażonych HBV – rzadko osiąganym, ale realistycznym – jest trwała eliminacja HBsAg, którą poprzedza utrata lub istotna supresja replikacji HBV. Prowadzi ona do zahamowania progresji włóknienia wątrobowego, normalizacji biochemicznych wskaźników uszkodzenia wątroby, redukcji ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego, a ponadto wydłuża przeżycie, zapobiega zakażeniu przeszczepionego narządu u chorych po zabiegach przeszczepiania, poprawia jakość życia, hamuje lub nawet cofa pozawątrobowe manifestacje zakażenia HBV oraz ogranicza rozprzestrzenianie się HBV w środowisku. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HBV na 2018 r. dostarczają informacji na temat kwalifikacji do leczenia, wyboru optymalnej terapii, monitorowania i czasu trwania leczenia, postępowania w przypadku niepowodzeń terapeutycznych, a także leczenia chorych z towarzyszącą zakażeniu HBV marskością i rakiem wątrobowokomórkowym. Zawierają także wytyczne dotyczące leczenia zakażeń HBV u dzieci, kobiet planujących ciążę lub będących już w ciąży. Uwzględniono w nich również profilaktykę przed- i poekspozycyjną, zapobieganie przenoszeniu HBV z matki na dziecko, a ponadto postępowanie po przeszczepieniu wątroby, podczas immunosupresji i w trakcie leczenia zakażeń HCV.

**SŁOWA KLUCZOWE:** wirus zapalenia wątroby typu B, leczenie, diagnostyka, przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby.

### ABSTRACT

The therapeutic goal which is currently unfrequent but realistic in HBV infected patients is sustained HBsAg clearance. It is preceded by the loss or significant suppression of HBV replication and leads to inhibition of the progression of liver fibrosis, normalization of biochemical indicators of liver damage, reduction in the risk of hepatocellular carcinoma, prolongation of survival, prevention of HBV infection in the transplanted organ in post-transplant patients, enhancement of the quality of life, inhibition or reversal of extrahepatic changes associated with HBV infection, and halting of the spread of HBV infections. Recommendations of Polish Group of Experts for HBV for 2018 provide guidelines to assess treatment eligibility, choice of the first-line drug, monitoring and duration of treatment, management of treatment failure as well as therapy of HBV associated cirrhosis or hepatocellular carcinoma. Moreover it contains advice for treatment of HBV infection in children, females planning pregnancy or pregnant. We also included recommendations for pre- and post-exposure prophylaxis, prevention of HBV transmission from mother to infant, after liver transplantation, on immunosuppressive therapy and during HCV treatment.

**KEY WORDS:** hepatitis B virus, therapy, diagnostics, chronic hepatitis, liver cirrhosis.

## WSTĘP

Przyjmuje się, że 240 milionów ludzi na świecie jest nosicielami antygeny powierzchniowego (HBsAg) wirusa zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) [1]. Zakażenie HBV może przybierać różne postaci – od ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW typu B), poprzez stan nieaktywnego nosicielstwa, w którym zwykle, lecz nie zawsze, stwierdza się obecność HBsAg, aż po przewlekłe WZW typu B, które może prowadzić do marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) [2]. Ryzyko wystąpienia marskości wątroby w 5-letnim okresie u nieleczonych chorych z przewlekłym WZW typu B (PWZW typu B) wynosi 8–20%, a dekompensacji u chorych z marskością w kolejnych 5 latach – 20% [1]. Roczna częstość występowania HCC u chorych z marskością wątroby związaną z zakażeniem HBV mieści się w granicach 2–5% [1, 3, 4]. Współzakażenia wirusami zapalenia wątroby typu C (HCV) i D (HDV), a także ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) oraz czynniki hepatotoksyczne (głównie alkohol) mogą wpływać na przebieg zakażenia HBV [1]. U 95% chorych z PWZW typu B w Polsce zakażenie przebiega bez obecności antygeny HBe (HBeAg), co ma znaczenie przy ustalaniu rokowania, kwalifikacji do leczenia i wyborze optymalnej terapii [5]. Pewne znaczenie przy wyborze terapii może mieć również genotyp HBV. Spośród 10 znanych genotypów dominujący w Polsce jest genotyp A stwierdzany u 67% zakażonych, a na drugim miejscu znajduje się genotyp D wykrywany u 20% [5].

## HISTORIA NATURALNA ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B

Typową cechą przewlekłego zakażenia HBV jest jego fazy związane z zmiennymi relacjami pomiędzy układem odpornościowym a wirusem [1, 6, 7]. W zarysie wyróżnia się fazy z aktywnym zapaleniem w wątrobie oraz fazy o małej aktywności choroby (*inflammatory vs. non-inflammatory*). Okresy te nie zawsze występują sekwencyjnie. Są to:

a) faza wysokiej replikacji z dodatnim HBeAg (wcześniej faza tolerancji immunologicznej) – w surowicy poza HBsAg jest obecny HBeAg, a HBV-DNA osiąga duże wartości (powyżej  $10^6$  IU/ml) w przypadku braku wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) lub jej niewielkiego wzrostu, przekraczającego 19 IU/ml u kobiet i 30 IU/ml u mężczyzn. Zmiany zapalne i martwicze oraz włóknienie w bioptatach wątrobowych są niewielkie lub może ich w ogóle nie być. U zakażonych w późnym dzieciństwie i u osób dorosłych okres ten, o wysokiej zakaźności, może

trwać krótko. Z wiekiem zwiększa się szansa na przejście do fazy immunoreaktywności;

- b) faza immunoreaktywności z dodatnim HBeAg – jako powody jej wystąpienia podaje się zmiany w ekspresji antygenów HBV oraz nasilenie odpowiedzi immunologicznych przeciwko HBV związanych z reakcją zapalną [8]. Wartości HBV-DNA w surowicy są zmienne, lecz mniejsze w porównaniu z poprzednią fazą. Okresowo podwyższona jest aktywność ALT ponad wartości przedstawione w punkcie a. W tkance wątrobowej zmiany martwiczo-zapalne są mierne lub nasilone, z mniej lub bardziej zaznaczonym włóknieniem (może ono narastać). Faza ta trwa miesiącami lub latami i może zakończyć się zanikiem HBeAg z wystąpieniem anty-HBe (2–15%). U ok. 1–4% pacjentów dochodzi do reserokonwersji z ponownym pojawieniem się HBeAg. Im częstsze są okresy zaostrzeń, tym bardziej nasila się włóknienie wątrobowe;
- c) nieaktywne nosicielstwo HBV – obecne są przeciwciała anty-HBe, poziom HBV-DNA jest niski, zwykle poniżej 2000 IU/ml, jednak bywa wyższy lub HBV-DNA jest niewykrywalne. Aktywność ALT nie przekracza poziomu przedstawionego w punkcie a. Zmiany histopatologiczne zależą od częstości występowania i „głębokości” zmian w okresie poprzednim. Występują minimalne zmiany zapalne oraz włóknienie o różnym stopniu nasilenia. Istnieje ryzyko rozwoju marskości i HCC. Samoistny zanik HBs i pojawienie się anty-HBs ocenia się na 1–3% rocznie. Stężenie HBsAg (dalej w tekście: określenie wyniku ilościowego HBsAg – qHBs) osiąga wartości poniżej 1000 IU/ml w zakażeniu genotypem D, lecz zwykle jest większe u osób zakażonych najczęstszym w Polsce genotypem A [9];
- d) HBeAg-ujemne przewlekłe zapalenie wątroby – u ok. 10–30% chorych po serokonwersji HBeAg do anty-HBe utrzymuje się aktywny stan zapalny w wątrobie. Obecne są przeciwciała anty-HBe, a HBV-DNA wykazuje znaczną zmienność wartości – dotyczy aktywności ALT oraz zmian martwiczo-zapalnych w wątrobie. Okresy zaostrzeń są przeplatane wstawkami remisji, co jest najważniejszą cechą tej fazy zakażenia. U większości chorych w tej fazie wykrywa się mutacje w genie *precore/core promoter* HBV, co wiąże się z niemożliwością syntezy antygeny HBe;
- e) zakażenie utajone (HBsAg-ujemne) – najczęściej przebiega z niewykrywalnym lub okresowo bardzo małym stężeniem HBV-DNA w surowicy i z jego obecnością w wątrobie. W surowicy są przeciwciała anty-HBc z anty-HBs lub bez anty-HBs. Utrata HBsAg wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju marskości wątroby i jej niewydolności, chociaż

ryzyko wystąpienia HCC nadal jest podwyższone w porównaniu z populacją ogólną. Stan immunosupresji może prowadzić do reaktywacji wirusa z powodu jego episomalnej formy DNA – cccDNA (*covalently closed circular DNA*) HBV.

## CELE LECZENIA

Ostatecznym celem terapii przeciwwirusowej jest eradykacja HBV. Na obecnym etapie wiedzy i możliwościach terapeutycznych jest ona nieosiągalna z powodu episomalnej postaci cccDNA HBV, która jest strukturą o bardzo dużej oporności na działanie aktualnie dostępnych leków przeciwwirusowych. Przetrvanie tej postaci HBV-DNA odpowiada za nawroty zakażenia [1].

Za wartości transkrypcyjnego aktywnego cccDNA w surowicy odpowiada w większym stopniu stężenie HBsAg (qHBsAg) niż poziom replikacji HBV. Badanie to może więc służyć do nieinwazyjnej oceny zawartości wirusowego DNA w wątrobie. Stopniowe zmniejszanie się stężenia qHBsAg jest dobrym wykładnikiem skuteczności terapii. Pozwala na wstępną ocenę wpływu stosowanego leczenia na cccDNA, co może być istotnym elementem w procesie eradykacji HBV i zmienić w przyszłości ostateczny cel terapii przeciwwirusowej [1, 6].

W związku z brakiem możliwości eradykacji HBV obecnie podstawowym celem terapii jest uzyskanie pełnej supresji replikacji HBV – trwałego zaniku DNA-HBV w surowicy. Potwierdzeniem jest wynik testu PCR o wysokiej czułości (*real time PCR*), a także eliminacja antygenu HBs i wytworzenie przeciwciał anti-HBs. Celem leczenia zarówno chorych HBeAg-dodatnich, jak i HBeAg-ujemnych jest zatem trwałe utrzymywanie się niewykrywalności HBsAg połączone z serokonwersją do anti-HBs [10]. Poprzedzające osiągnięcie tego celu zanik replikacji HBV lub istotne jego zahamowanie powodują u większości chorych:

- hamowanie postępu włóknienia wątroby oraz jego cofanie się, na co wskazuje długoterminowa obserwacja osób leczonych skutecznie entekawirem i tenofowirem;
- normalizację biochemicznych wskaźników uszkodzenia wątroby; w części przypadków mogą one być nadal podwyższone z powodów innych niż zakażenie HBV [np. niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD)];
- zmniejszenie ryzyka rozwoju HCC; wiele prac wskazuje, że replikacja HBV, zwłaszcza na wysokim poziomie, jest jednym z czynników sprzyjających rozwojowi HCC; potwierdzono rzadsze występowanie HCC u osób skutecznie leczonych przeciwwirusowo;
- wydłużenie przeżywalności; trwałe obniżenie wirēmii HBV-DNA u osób z zaawansowaną chorobą lub

marskością spowalnia postęp choroby lub włóknienia, co zwiększa przeżywalność i zmniejsza ryzyko wystąpienia niewydolności wątroby i ewentualnej konieczności przeszczepienia wątroby;

- u osób po przeszczepieniu wątroby zapobieganie rozwojowi zakażenia HBV w przeszczepionym narządzie; udokumentowano skuteczność leków przeciwwirusowych w przetrwaniu przeszczepu;
- poprawę jakości życia; co jest wynikiem poprawy funkcji wątroby wpływającej na stan psychiczny i funkcje poznawcze pacjentów;
- zahamowanie lub cofnięcie się zmian pozawątrobowych związanych z zakażeniem HBV;
- ograniczenie szerzenia się zakażeń HBV; zanik replikacji HBV lub wyraźne jego obniżenie zmniejsza zakaźność osoby HBsAg-dodatniej.

## LEKI STOSOWANE W TERAPII ZAKAŻEŃ WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B

Lekami zarejestrowanymi w Unii Europejskiej, z których większość jest refundowana w Polsce, stosowanymi w terapii zakażeń HBV są:

- interferony (IFN):
  - naturalne,
  - $\alpha 2a$  i  $\alpha 2b$  (IFN- $\alpha 2a$  i IFN- $\alpha 2b$ ),
  - pegylowany  $\alpha 2a$  (PEG-IFN- $\alpha 2a$ );
- analogi (AN):
  - nukleozydowe: lamiwudyna (LMV), telbivudyna (LdT) i entekawir (ETV),
  - nukleotydowe: adefowir (ADV), dizoproksyl tenofowiru (TDF) oraz alafenamid tenofowiru (TAF).

Ze względu na najwyższą skuteczność, wygodę i sposób podawania (raz w tygodniu) spośród IFN powinien być stosowany PEG-IFN- $\alpha 2a$ , natomiast pomimo ich rejestracji nie są zalecane INF naturalne i niepegylowane (IFN- $\alpha 2a$ , IFN- $\alpha 2b$ ). Wśród AN rekomenduje się ETV, TDF i TAF z powodu najsilniejszego działania przeciwwirusowego oraz wysokiej bariery genetycznej, natomiast pozostałe AN nie są wskazane u pacjentów rozpoczynających terapię z uwagi na niską barierę genetyczną lub suboptymalną siłę działania przeciwwirusowego [1, 7, 11].

## KWALIFIKACJA DO LECZENIA PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B

W kwalifikacji do leczenia pacjentów zarówno HBeAg-dodatnich, jak i HBeAg-ujemnych wymaga się wykazania obecności HBsAg przez co najmniej 6 miesięcy oraz spełnienia dwóch spośród trzech poniższych kryteriów ocenianych w tym samym czasie:

- wartość HBV-DNA większa niż 2000 IU/ml,



2) aktywność ALT przekraczająca górną granicę normy,  
 3) stwierdzenie zaawansowania choroby wątroby poprzez ocenę histologiczną materiału uzyskanego z wycinka wątroby lub elastografię (*shear wave elastography* lub *transient elastography*) wątroby pozwalającą na pomiar sztywności tkanki wątrobowej wyrażonej w kPa. Należy jednak pamiętać o różnych progach odcięcia w porównaniu z innymi schorzeniami wątroby, w tym z zakażeniem HCV. W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania elastograficznego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań nieinwazyjnych zaleca się wykonanie biopsji (jeśli nie jest ona przeciwwskazana). Jej wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające.

Pacjenci HBeAg-dodatni będący w fazie wysokiej replikacji, zwłaszcza młodzi (poniżej 30. roku życia), bez klinicznych cech choroby wątroby i rodzinnego wywiadu w kierunku HCC nie wymagają biopsji wątroby i nie powinni być leczeni. U takich osób należy oznaczać aktywność ALT w odstępach 3-miesięcznych oraz okresowo włóknienie za pomocą metod nieinwazyjnych. Dopiero gdy stwierdzi się zwiększenie aktywności ALT lub cechy włóknienia wątroby, powinno się wszcząć leczenie przeciwwirusowe. U osób z obciążającym wywiadem rodzinnym w kierunku HCC i/lub marskości wątroby o nieustalonej etiologii należy wykonać ocenę zapalenia i włóknienia wątrobowego. W przypadku stwierdzenia cech typowych dla przewlekłego zapalenia wątroby pacjenta należy niezwłocznie zakwalifikować do leczenia. Chorych z marskością wątroby leczy się niezależnie od poziomu wykrywalnego HBV-DNA.

Przed wyborem leku rozpoczynającego terapię konieczne jest badanie w kierunku współzakażenia HCV i HIV. W trakcie leczenia należy wykonać badanie IgG anty-HDV w każdym przypadku wzrostu lub utrzymywania się podwyższonej aktywności ALT.

## WYBÓR LEKU ROZPOCZYNAJĄCEGO TERAPIĘ

Niezależnie od statusu pacjenta w układzie HBeAg lekiem pierwszego rzutu u osób przewlekle zakażonych HBV, dotychczas nieleczonych powinien być jeden z leków o najwyższej udowodnionej skuteczności i najwyższym bezpieczeństwie w danej grupie. Spośród IFN powinien to być PEG-IFN- $\alpha$ 2a, a spośród AN – ETV, TDF lub TAF [1, 7].

Lamiwudyna i ADV nie powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu ze względu na niską barierę genetyczną, niosącą ze sobą ryzyko selekcji szczepów opornych. Zjawisko to zawęży możliwości stosowania terapii ratunkowej z użyciem innych AN, a także ogra-

nicza możliwości terapeutyczne zakażeń HBV. Ponadto zwiększa ryzyko rozprzestrzeniania się szczepów HBV opornych na AN [1, 7].

Jak udowodniono, PEG-IFN- $\alpha$ 2a charakteryzuje się szczególną skutecznością w przewlekłych zakażeniach typu B wywołanych dominującym w Polsce (> 70%) genotypem A [5]. Poza tym leczenie PEG-IFN- $\alpha$ 2a ma zdefiniowany czas trwania [12, 13]. Ze względu na oba powyższe fakty optymalnym postępowaniem wydaje się rozpoczęcie terapii właśnie od tego leku. Dotyczy to wszystkich chorych bez przeciwwskazań do 48-tygodniowej interferonoterapii. W przypadku wykazania bezcelowości leczenia PEG-IFN- $\alpha$ 2a w trakcie jego trwania lub stwierdzenia jego nieskuteczności po planowym zakończeniu należy zastosować ETV, TDF lub TAF. Należy jednak pamiętać, że PEG-IFN- $\alpha$ 2a jest przeciwwskazany w niewyrównanej marskości wątroby, w związku z czym w tej grupie chorych w pierwszej kolejności należy stosować leki z grupy AN.

## MONITOROWANIE TERAPII INTERFERONEM

Leczenie PEG-IFN- $\alpha$ 2a należy prowadzić przez 48 tygodni, chyba że w trakcie terapii zostaną spełnione podane poniżej kryteria jej zaprzestania, wynikające z braku odpowiedzi na leczenie, która powinna być kontrolowana poprzez oznaczanie wartości HBV-DNA i qHBsAg w 12. i 24. tygodniu terapii (patrz niżej).

Kryteria zaprzestania (bezcelowości, z ang. *futility*) leczenia PEG-IFN- $\alpha$ 2a są następujące:

- a) u chorych HBeAg-dodatnich [14]:
  - zakażonych genotypem A lub D – gdy po 12 tygodniach nie stwierdza się obniżenia qHBsAg,
  - zakażonych genotypem B lub C – gdy po 12 tygodniach qHBsAg ma wartość powyżej 20 000 IU/ml,
  - niezależnie od genotypu lub jeżeli genotyp jest nieznan – gdy po 12 tygodniach nie doszło do zmniejszenia wartości HBV-DNA o przynajmniej 2  $\log_{10}$  lub gdy po 24 tygodniach qHBsAg jest większe niż 20 000 IU/ml;
- b) u chorych HBeAg-ujemnych, niezależnie od genotypu [1, 15]:
  - jeśli po 12 tygodniach brakuje jakiegokolwiek zmniejszenia stężenia qHBsAg lub
  - jeżeli po 12 tygodniach nie doszło do zmniejszenia wartości HBV-DNA o przynajmniej 2  $\log_{10}$ .

W powyższych sytuacjach należy przerwać terapię PEG-IFN- $\alpha$ 2a i wdrożyć jak najszybciej leczenie AN o wysokiej aktywności przeciwwirusowej (ETV, TDF lub TAF), nawet gdy pacjent nie spełnia wyjściowych kryteriów kwalifikacji do leczenia.

W związku z tym, że efekty leczenia IFN w postaci eliminacji HBsAg i serokonwersji do anty-HBs zwykle występują wiele lat po zakończeniu terapii, zmniejszenie

wartości HBV-DNA poniżej 2000 IU/ml bezpośrednio po zakończeniu leczenia powinno być uznane za minimalny cel interferonoterapii. Jeżeli po planowym zakończeniu leczenia uzyskano tak zdefiniowaną odpowiedź, pacjent powinien mieć co 6 miesięcy oznaczane aktywności ALT, HBV-DNA i HBsAg. Stwierdzenie wzrostu aktywności ALT i/lub stężenia HBV-DNA jest w takiej sytuacji jednoznaczne z ponownym spełnieniem kryteriów kwalifikujących do leczenia i powinno być podstawą do podjęcia terapii AN o wysokiej aktywności przeciwwirusowej (ETV, TDF lub TAF). Nie ma podstaw naukowych uzasadniających ewentualną ponowną terapię IFN. W przypadku zaniku HBsAg pacjent powinien mieć oznaczany poziom przeciwciał anti-HBs, którego dalsze monitorowanie pozwala ustalić ryzyko ewentualnej serokonwersji powrotnej do HBsAg.

## MONITOROWANIE I CZAS LECZENIA ANALOGAMI

Podstawą uznania terapii za skuteczną jest supresja replikacji HBV poniżej progu wykrywalności w surowicy (zgodnie ze współczesnymi standardami przyjmuje się jako odpowiednią do takiej oceny wartość HBV-DNA poniżej 15 IU/ml). Zwykle jest to zbieżne z poprawą biochemiczną i histologiczną w przebiegu choroby.

W trakcie leczenia należy systematycznie śledzić wartości HBV-DNA w surowicy oraz aktywność ALT (2–4 razy w roku). Kryterium skutecznej terapii jest stwierdzenie u chorych HBeAg-dodatnich serokonwersji w układzie HBe, a następnie eliminacji HBsAg z ewentualną serokonwersją do anti-HBs.

W przypadku stosowania AN brakuje jednoznacznych kryteriów zakończenia terapii. U chorych HBeAg-dodatnich powszechnie przyjmuje się, że zanik HBeAg i pojawienie się anti-HBe utrzymujące się przez 12 kolejnych miesięcy terapii przy prawidłowej aktywności ALT i wiremii nieprzekraczającej

2000 IU/ml może upoważniać do zakończenia leczenia. Po jego zaprzestaniu należy systematycznie (2–4 razy w roku) wykonywać badania w kierunku HBV-DNA, HBeAg/anti-HBe w surowicy ze względu na ryzyko reserokonwersji. HBsAg oznacza się co 12 miesięcy od pojawienia się anti-HBe.

U pacjentów HBeAg-ujemnych jedynym serologicznym kryterium skutecznej terapii jest eliminacja HBsAg z następczą serokonwersją do anti-HBs. W związku z tym, że zdarza się to rzadko, praktycznie chorzy są leczeni AN nieprzerwanie. Wymagają oni co 12 miesięcy oznaczania HBV-DNA (w celu rozważenia zmiany terapii w przypadku wykrywalnej wiremii) oraz HBsAg/anti-HBs (w celu ewentualnego zakończenia terapii). W przypadku eliminacji HBsAg należy rozważyć kontynuowanie terapii do momentu pojawienia się anti-HBs.

Leki z grupy AN charakteryzują się wysokim bezpieczeństwem, a spośród działań niepożądanych najpoważniejszym jest upośledzenie czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z obniżonym klirensiem kreatyniny. Do leków o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym należą głównie AN nukleotydowe (ADV i TDF) z wyłączeniem TAF. Podczas terapii w tej grupie chorych konieczne jest okresowe badanie funkcji nerek (stężenie i klirens kreatyniny oraz stężenie fosforanów w surowicy). W pierwszym roku leczenia badania te prowadzi się co 3 miesiące, a później 2 razy w roku. Dawkowanie leków z grupy AN powinno być oparte na klirensie kreatyniny zgodnie z charakterystyką produktów leczniczych. W przypadku upośledzenia funkcji nerek związanej z ADV lub TDF leczenie należy zmienić na ETV lub TAF [11, 16, 17].

W razie braku skutecznej odpowiedzi wirusologicznej wykonuje się badania lekooporności HBV, interpretując jej wyniki zgodnie z tabelą 1.

W trakcie stosowania AN można obserwować następujące rodzaje odpowiedzi na leczenie:

TABELA 1. Warianty HBV związane z lekoopornością [49, 50]

Warianty HBV	Poziom wrażliwości				
	LMV	LdT	ETV	ADV	TDF
typ dziki	S	S	S	S	S
M204V	R	S	I	I	S
M204I	R	R	I	I	S
L180M + M204V	R	R	I	I	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

S – wrażliwy, I – zmniejszona wrażliwość, R – oporny.

- **pełna odpowiedź** – niewykrywalne HBV-DNA i serokonwersja do anty-HBs;
- **odpowiedź wirusologiczna** – niewykrywalne HBV-DNA, ale obecny HBsAg;
- **częściowa odpowiedź wirusologiczna** – zmniejszenie stężenia HBV-DNA o ponad  $1 \log_{10}$  IU/ml w stosunku do wartości wyjściowej i utrzymanie się jej powyżej progu wykrywalności w przebiegu 6-miesięcznego przyjmowania leku. W przypadku leków o wysokiej barierze genetycznej leczenie to należy kontynuować;
- **przełom wirusologiczny** – wzrost stężenia HBV-DNA o co najmniej  $1 \log_{10}$  IU/ml u chorego z wcześniej niewykrywalną wiremią podczas terapii; zwykle jest to spowodowane wyselekcjonowaniem lekoopornych szczepów HBV i w takiej sytuacji odpowiada pojęciu **wtórnej lekooporności**;
- **pierwotna lekooporność** – brak obniżenia wiremii o co najmniej  $1 \log_{10}$  IU/ml w stosunku do wartości wyjściowej w trakcie 3-miesięcznego przyjmowania leku; jest to spowodowane zakażeniem szczepami HBV, wśród których przeważają warianty lekooporne. Zarówno pierwotna lekooporność, jak i częściowa odpowiedź wirusologiczna lub przełom wirusologiczny mogą być błędnie diagnozowane w przypadkach nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjenta.

## POSTĘPOWANIE PRZY NIEPOWODZENIU TERAPEUTYCZNYM I OPORNOŚCI NA ANALOGI

Jeżeli u pacjentów leczonych PEG-IFN- $\alpha$ 2 po upływie 24 tygodni od zakończenia terapii stwierdza się brak jego skuteczności, należy jak najszybciej wdrożyć terapię AN o dużej sile działania, takimi jak ETV, TDF lub TAF [1, 7].

U pacjentów leczonych AN w przypadku stwierdzenia lekooporności pierwotnej powinno się sprawdzić, czy leki są przyjmowane zgodnie z zaleceniami. Jeśli wykluczy się nieprzestrzeganie zasad stosowania leku, przeprowadza się badanie w kierunku obecności substytucji odpowiedzialnych za oporność. W razie udowodnienia oporności na stosowany lek należy zastąpić go innym AN o dużej sile działania. Dotyczy to wszystkich pacjentów, niezależnie od ich statusu w układzie HBeAg/anty-HBeAg. Rekomenduje się postępowanie wg następujących zasad zamiany AN:

- LMV powinno się zastąpić TDF lub TAF,
- ETV należy zastąpić TDF lub TAF,
- ADV, TDF lub TAF powinno się zastąpić ETV.

U pacjentów leczonych jednym AN w przypadku stwierdzenia lekooporności wtórnej lub częściowej odpowiedzi wirusologicznej (podobnie jak poprzednio, dotyczy to wszystkich pacjentów, niezależnie od ich statusu w układzie HBeAg/anty-HBe) należy spraw-

dzić, czy pacjent przyjmuje lek zgodnie z zaleceniem oraz czy nie doszło do nadkażenia lub współzakażenia wirusem zapalenia wątroby typu D (HDV). Jeżeli lek jest przyjmowany zgodnie z zaleceniem, zastępuje się dotychczas stosowany AN innym AN o dużej sile działania. Rekomenduje się postępowanie wg następujących zasad zamiany AN:

- LMV należy zastąpić TDF lub TAF,
- ETV powinno się zastąpić TDF lub TAF,
- TDF lub TAF należy zastąpić ETV,
- ADV powinno się zastąpić ETV, TDF lub TAF.

Można rozważyć dodanie drugiego AN do już stosowanego u pacjentów wykazujących częściową odpowiedź wirusologiczną. Dotyczy to szczególnie osób z dużymi wartościami HBV-DNA przed leczeniem i z potwierdzonym istotnym zmniejszeniem wartości HBV-DNA w trakcie leczenia. W praktyce zaleca się kojarzenie ETV i TDF [16, 17].

U pacjentów leczonych jednym AN ze stwierdzoną lekoopornością pierwotną lub wtórną, z częściową odpowiedzią wirusologiczną, względnie z przełomem (niezależnie od układu HBeAg/anty-HBeAg) zawsze należy rozważyć możliwość leczenia PEG-IFN- $\alpha$ 2a.

Pacjenci przyjmujący leki zgodnie z zaleceniem z wykrywalną, lecz niską wiremią ( $< 100$  IU/ml) w trakcie leczenia AN mogą kontynuować dotychczasową terapię.

Należy pamiętać, że po zaprzestaniu leczenia AN może dojść do zaostrzenia choroby, dlatego konieczne jest monitorowanie przez 6 miesięcy po odstawieniu leku stanu klinicznego, aktywności ALT, a w przypadku jej wzrostu również HBV-DNA.

## LECZENIE MARSKOŚCI WĄTROBY I RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO ZWIĄZANEGO Z ZAKAŻENIEM WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B

Pacjenci z marskością wątroby i wykrywalnym HBV-DNA w surowicy, niezależnie od aktywności ALT, powinni być pilnie leczeni ETV (w dawce 0,5 mg), TDF lub TAF [18]. Chorych przed przeszczepieniem i po przeszczepieniu wątroby należy pilnie i bezterminowo leczyć ETV (w dawce 1 mg) lub TDF. Wymagana jest staranna kontrola biochemiczna w celu wczesnego rozpoznania ewentualnych powikłań metabolicznych.

Pacjenci z niewyrównaną funkcją wątroby (w kategorii B lub C wg Childa-Pugha), z wywiadem dekomensacji funkcji wątroby, jak również chorzy przed przeszczepieniem i po przeszczepieniu wątroby z wykrywalnym HBV-DNA kwalifikują się do pilnego, bezterminowego leczenia ETV (w dawce 1,0 mg) lub TDF, niezależnie od aktywności ALT. W tej grupie chorych nie należy stosować PEG-IFN- $\alpha$ 2a. Pacjenci z HCC i wykrywalnym HBV-DNA powinni być leczeni ETV lub TDF [18, 19].

## LECZENIE OSTREGO ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B O CIĘŻKIM PRZEBIEGU

Brakuje jednoznacznych wyników kontrolowanych badań nad efektywnością terapii AN ostrego zapalenia wątroby typu B o ciężkim przebiegu (w tym piorunującym). Leczenie AN można rozważyć, gdy możliwe jest przeszczepienie wątroby [20, 21].

Terapię AN należy rozpoczynać lekami o dużej aktywności przeciwwirusowej i wysokiej barierze genetycznej, czyli ETV, TDF lub TAF [1]. Zasadniczym elementem postępowania powinno być podjęcie działań zmierzających do przeszczepienia wątroby.

Mogą występować trudności w rozróżnieniu pomiędzy ostrym lub nadostym zapaleniem wątroby typu B a reaktywacją przewlekłego zapalenia wątroby typu B. W takich przypadkach rekomenduje się również jak najszybsze włączenie leczenia AN, które ma jednak niewielki wpływ na zmniejszenie wczesnej śmiertelności [22, 23].

## LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B U DZIECI

W związku z wprowadzeniem w Polsce w 1996 r. obowiązkowych szczepień przeciwko zakażeniu HBV u wszystkich noworodków, w grupach wiekowych do 18. roku życia rejestruje się pojedyncze przypadki wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW typu B).

Podstawowe zasady leczenia przewlekłego WZW typu B u nastolatków powyżej 14. roku życia są identyczne jak u osób dorosłych. W UE zarejestrowane jest leczenie PEG-IFN- $\alpha$ 2a, który cechuje się wysoką skutecznością u dzieci [24]. Jednak aktualnie w Polsce refundowana

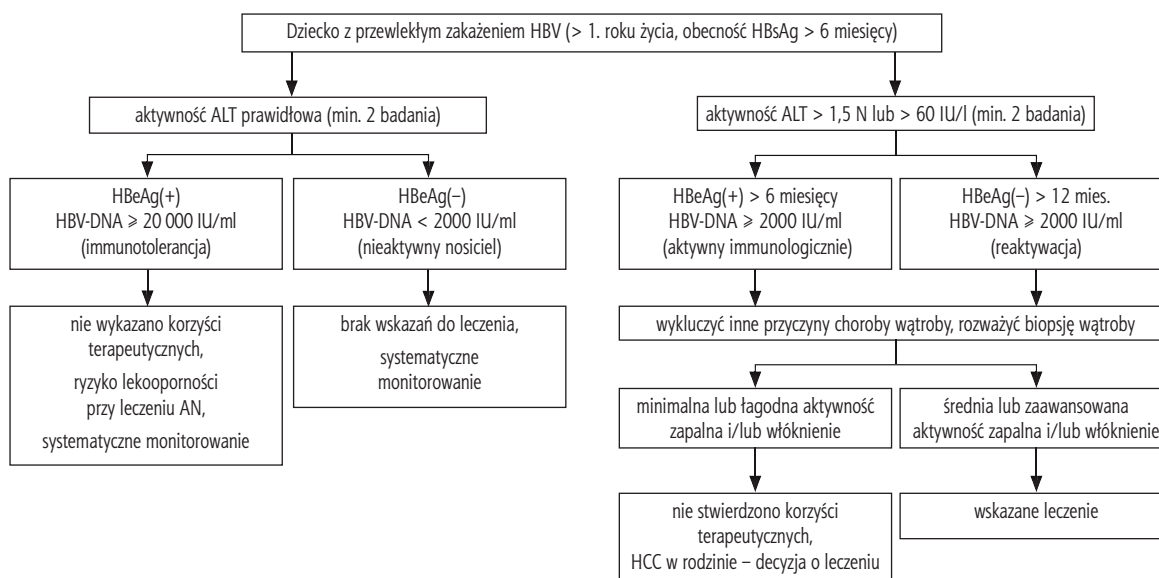
jest wyłącznie terapia interferonem rekombinowanym  $\alpha$ 2b. W badaniach klinicznych potwierdzono dobrą tolerancję i wysoką efektywność TDF w supresji wirerii HBV i normalizacji aktywności ALT u nastolatków. Dizoproksyl tenofowiru i TAF zostały zarejestrowane w UE do stosowania u dzieci w wieku 12–18 lat i o masie ciała co najmniej 35 kg. Wysoką skuteczność i bezpieczeństwo u dzieci w wieku 2–18 lat potwierdzono także dla ETV, który jest zarejestrowany w UE u pacjentów w tej grupie wiekowej z wyrównaną chorobą wątroby [25–27].

Sugeruje się stosowanie terapii przeciwwirusowej u dzieci z obecnym antygenem HBe w wieku 2–18 lat w przypadku podwyższonej aktywności ALT oraz wykrywalnej wirerii HBV-DNA. Nie zaleca się leczenia przeciwwirusowego u dzieci z obecnym antygenem HBe w wieku 2–18 lat z utrzymującą się prawidłową aktywnością ALT, niezależnie od stężenia wirerii HBV. Postępowanie w przewlekłym zakażeniu HBV u dzieci (poniżej 14. roku życia), które zostało przedstawione na rycinie 1, powinno obejmować:

- oznaczenie wirerii HBV i qHBsAg w celu identyfikacji nosicieli nieaktywnych,
- systematyczne monitorowanie co 6 miesięcy aktywności ALT, wirerii HBV, stężenia AFP oraz wykonywanie USG wątroby w celu wczesnego rozpoznania HCC. Podwyższona aktywność ALT, stężenie AFP > 10 ng/ml, stężenie HBV-DNA > 2000 IU/ml, obecność zmian histopatologicznych w wątrobie oraz choroby wątroby w rodzinie przesądzają o kwalifikacji do leczenia [28].

Do stanów wymagających szczególnego rozważenia decyzji o rozpoczęciu leczenia dziecka zakażonego HBV należą:

- pogorszenie funkcji wątroby,
- marskość wątroby,



RYCINA 1. Algorytm dotyczący postępowania z dzieckiem poniżej 14. roku życia zakażonym HBV [51]

- kłębkowe zapalenie nerek o etiologii HBV,
- profilaktyka nawrotu zakażenia HBV w przeszczepionej wątrobie,
- biorcy przeszczepów od dawców anti-HBc-dodatnich,
- immunosupresja lub chemioterapia,
- współwystępowanie HBV i HIV, HBV i HCV, HBV i HDV,
- występowanie HCC w rodzinie.

Przewlekłe zakażenie HBV nie jest przeciwwskazaniem do karmienia piersią.

### LECZENIE PRZECIWWIRUSOWE PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B U KOBIET PLANUJĄCYCH CIĄŻĘ

Kobieta zakażona HBV powinna decyzję o zaiscieniu w ciąży poprzedzić poradą u lekarza – specjalisty chorób zakaźnych. Rozmowa powinna dotyczyć wskazań lub ich braku do leczenia przeciwwirusowego anti-HBV, jak również przedstawienia bezpieczeństwa leczenia prowadzonego w trakcie przyszłej ciąży.

Badanie HBsAg należy przeprowadzać u każdej kobiety w ciąży. Jeżeli wynik jest ujemny, badanie powinno się powtórzyć przed porodem, tj. w ostatnim trymestrze ciąży. Jeśli natomiast wynik badania HBsAg jest dodatni, należy niezwłocznie zbadać stężenie HBV-DNA [29].

U kobiet zakażonych HBV, które planują ciążę w najbliższej przyszłości, lecz nie mają cech zaawansowanego włóknienia wątroby (F3 lub F4), najbardziej racjonalne jest odroczenie terapii do czasu urodzenia dziecka, natomiast u kobiet z zaawansowanym włóknieniem, które planują ciążę w najbliższej przyszłości, najwłaściwsze jest leczenie PEG-IFN- $\alpha$ 2a w okresie poprzedzającym zajście w ciążę. Obowiązkiem lekarza jest poinformowanie o konieczności stosowania w czasie leczenia skutecznych metod antykoncepcji. W przypadku przeciwwskazań do leczenia PEG-IFN- $\alpha$ 2a powinno się rozpocząć leczenie TDF lub LdT (zarejestrowana w Polsce, lecz niedostępna).

### LECZENIE PRZECIWWIRUSOWE PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B U KOBIET W CIĄŻY

Interferony są przeciwwskazane do stosowania w ciąży. Lamiwudyna, ETV i ADV znajdują się wśród leków należących do kategorii C na liście FDA, a więc takich, których nie badano u kobiet w ciąży. Telbivudyna i TDF zostały zaliczone do kategorii B, co znaczy, że wprawdzie badań klinicznych u kobiet w ciąży nie przeprowadzono, ale zebrane informacje kazuistyczne lub pochodzące z obserwacji klinicznych nie wykazały szkodliwego działania na płód. Ryzyko stosowania

ETV i TAF w ciąży nie jest znane. W związku z powyższym preferowanym lekiem jest TDF ze względu na lepszy profil oporności i bezpieczeństwo w ciąży. Dotyczy to także kobiet, u których zakażenie HBV wykryto po raz pierwszy w czasie ciąży [30].

Jeżeli w trakcie leczenia anti-HBV kobieta zajdzie w ciążę, rekomenduje się następujące postępowanie:

- 1) należy wstrzymać leczenie PEG-IFN- $\alpha$ 2a lub innym IFN, jeżeli było stosowane,
- 2) jeśli pacjentka była leczona AN innym niż TDF, powinno się zastąpić je TDF,
- 3) decyzja o ewentualnym kontynuowaniu terapii lub jej modyfikacji zależy od stopnia zaawansowania choroby wątroby; przy włóknieniu na poziomie F3 lub F4 należy kontynuować terapię przeciwwirusową AN, a przy włóknieniu F0–F2 wskazania do leczenia przeciwwirusowego powinny być ponownie przeanalizowane.

Jeżeli kobieta w ciąży ze względu na niską wiramię HBV (HBV-DNA < 2000 IU/ml) i/lub niezaawansowane włóknienie wątroby nie ma włączonego leczenia przeciwwirusowego albo jeśli terapia została przerwana z powodu ciąży, to powinna ona pozostawać pod kontrolą hepatologa z uwagi na możliwość zaostrzenia procesu chorobowego.

### PROFILAKTYKA ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B U DZIECKA

Ryzyko transmisji wertykalnej zakażenia HBV wynosi 5–15%. Do większości zakażeń wertykalnych dochodzi w okresie okołoporodowym. Głównym czynnikiem ryzyka transmisji jest wielkość replikacji HBV. U każdej kobiety zakażonej HBV należy na przełomie drugiego i trzeciego trymestru ciąży oznaczyć stężenie HBV-DNA. W przypadku wysokiej wirēmii (> 200 000 IU/ml) zaleca się:

- podawanie AN w trzecim trymestrze ciąży – lekiem preferowanym jest TDF (klasa B wg FDA),
- rozważenie rozwiązania ciąży poprzez elektywne cięcie cesarskie.

Niezależnie od stężenia HBV-DNA u kobiety w ciąży, każdy noworodek matki zakażonej HBV powinien w pierwszych 12 godzinach życia otrzymać immunoglobulinę anti-HBV oraz pierwszą dawkę szczepionki anti-HBV, a kolejne zgodnie ze schematem 0–1.–6. miesiąc. Dla noworodków urodzonych z masą ciała poniżej 2000 g rekomenduje się 4 dawki szczepionki w schemacie 0–1.–2.–12. miesiąc. W tej grupie dzieci wskazana jest kontrola skuteczności szczepień – u każdego dziecka matki zakażonej HBV należy w 9. miesiącu życia oznaczyć obecność HBsAg, anti-HBs oraz anti-HBc w klasie IgG. U niezakażonych niemowląt nieodpowiadających na szczepienie rekomenduje się dodatkową serię szczepień w schemacie 0–1.–6. mie-

siąc i ponowne oznaczenie anty-HBs w ciągu 1–2 miesięcy po ostatniej dawce szczepionki [31–34].

## **PROFILAKTYCZNA TERAPIA U OSÓB ZAKAŻONYCH WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B PO PRZESZCZEPIENIU WĄTROBY**

Wszyscy chorzy przed przeszczepieniem wątroby w ramach kwalifikacji powinni być zbadani w kierunku obecności HBsAg, anty-HBs i anty-HBc. Osoby seronegatywne należy zaszczepić przeciwko HBV w okresie poprzedzającym przeszczepienie wątroby, a skuteczność szczepienia ocenić poprzez pomiar anty-HBs po drugiej lub trzeciej dawce szczepionki w zależności od pilności przeszczepienia i dostępności narządu [35, 36]. W przypadku nieskuteczności podstawowego schematu szczepień powinno się rozważyć niestandardowe schematy szczepień. U każdego chorego oczekującego na przeszczepienie wątroby z jakimkolwiek dowodem serologicznym na kontakt z wirusem HBV (również pacjenci HBsAg-ujemni) należy oznaczyć wiramię [35–37].

Każdy chory zakwalifikowany do przeszczepienia z wykrywalnym HBV-DNA, niezależnie od poziomu wirēmii HBV, powinien rozpocząć leczenie AN jeszcze przed przeszczepieniem i wdrożeniem terapii immunosupresyjnej. Takie postępowanie należy stosować również u chorych HBsAg-ujemnych, u których stwierdza się obecność HBV-DNA.

U osób z utajonym zakażeniem HBV (u których stwierdza się obecność przeciwciał anty-HBc-total, przy jednoczesnej niewykrywalności HBsAg i HBV-DNA) zapobieganie reaktywacji zakażenia HBV powinno obejmować podawanie surowicy anty-HBs (HBIG) w okresie okołoprzeszczepowym i stosowanie AN przez cały okres immunosupresji. Jeżeli dawca był anty-HBc-dodatni, AN należy stosować do końca życia, a jeśli był ujemny – to przez rok po przeszczepieniu. W przypadku biorców niezakażonych HBV, niezależnie od statusu anty-HBs, którzy otrzymali przeszczep od dawcy anty-HBc-dodatniego, konieczne jest zastosowanie immunoglobuliny przeciwko HBV (HBIG) w okresie okołoprzeszczepowym i nieprzerwana profilaktyka z zastosowaniem AN. Spośród AN optymalnym wyborem są ETV lub TDF [38–40].

## **BADANIA PRZESIEWOWE W CELU WCZESNEGO WYKRYWANIA RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO**

Zakażenia HBV i HCV są obecnie uznawane za najważniejsze czynniki ryzyka wystąpienia HCC, zwłaszcza u chorych z marskością wątroby, którzy są zagrożeni rozwojem HCC nawet po eliminacji zakażenia.

U chorych z marskością wątroby ryzyko rozwoju HCC zmniejsza się po upływie 4 lat od uzyskania stabilnej supresji wirēmii [41]. Dlatego u osób zakażonych wirusami zapalenia wątroby typu B lub C należy koniecznie wykonać badania przesiewowe [badania ultrasonograficzne (USG) wątroby co 6 miesięcy], zwłaszcza u chorych z marskością wątroby. W przypadku stwierdzenia zmiany ogniskowej w wątrobie o średnicy mniejszej niż 1 cm wykonuje się badanie USG co 3 miesiące, a w przypadku zwiększenia rozmiarów lub zmiany jej charakteru chorego powinno się skierować na czterofazowe badanie metodą tomografii komputerowej (TK) lub rezonans magnetyczny (NMR) [4, 42, 43]. Jeżeli zmiana ogniskowa w powtarzanych badaniach jest stabilna po roku obserwacji, można powrócić do kontroli przeprowadzanej w odstępach 6-miesięcznych. Jeśli w przesiewowym badaniu USG stwierdza się guz  $\geq 1$  cm, przeprowadza się czterofazowe, dynamiczne badanie TK lub NMR. Wzmoczone unaczynienie guza uwidocznione w fazie tętnicznej z następczym wypłukaniem kontrastu w fazie żylniej świadczy o rozpoznaniu HCC. Gdy obraz radiologiczny nie spełnia tych kryteriów, zwłaszcza przy zmianach o średnicy 1–2 cm, wykonuje się biopsję zmiany. Ze względu na znaczne trudności w różnicowaniu guzka dysplastycznego od wczesnej postaci HCC ocenę powinien przeprowadzać doświadczony patolog.

## **PROFILAKTYKA REAKTYWACJI ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B U OSÓB Z PLANOWANĄ LUB ROZPOCZĘTĄ TERAPIĄ IMMUNOSUPRESYJNĄ, W TYM BIOLOGICZNĄ, LUB CHEMIOTERAPIĄ PRZECIWNOWOTWOROWĄ**

Reaktywacja HBV jest definiowana jako nagły, przynajmniej 100-krotny wzrost stężenia HBV-DNA u osób z wcześniej wykrywalnym HBV-DNA lub ponowna wykrywalność HBV-DNA u osób, które nie miały wykrywalnej wirēmii przed rozpoczęciem terapii immunosupresyjnej, biologicznej lub chemioterapii przeciwnowotworowej [44].

Lekami, które stwarzają najwyższe ryzyko reaktywacji HBV (> 10%), są: rytuksymab, ofatumumab, ustekinumab, natalizumab, alemtuzumab, ibritumomab, doksorubicyna, epirubicyna, prednizon (powyżej 10 mg dziennie przez ponad 4 tygodnie), infliksymab, adalimumab, certolizumab, golimumab. Średnie ryzyko reaktywacji (1–10%) powodują: etanercept, abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, wedolizumab, imatinib, nilotinib, bortezomib, romidepsin, glikokortykosteroidy (prednizon do 10 mg dziennie przez 4 tygodnie), doksorubicyna, epirubicyna, cyklosporyna, takrolimus. Niskie ryzyko reakty-

wacji (< 1%) wiąże się ze stosowaniem: metotreksatu, azatiopryny, 6-merkaptopuryny, małych dawek glikokortykosteroidów [44].

U kandydatów do tego rodzaju terapii należy oznaczyć HBsAg i anty-HBc-total przed jej rozpoczęciem. Osoby HBsAg-dodatnie muszą mieć oznaczony HBV-DNA i w razie wyniku dodatniego powinny otrzymywać AN przez cały okres leczenia i przynajmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu, a w przypadku leków o wysokim ryzyku reaktywacji czas ten należy wydłużyć do 12 miesięcy [44, 45]. Chorzy HBsAg-dodatni bez wykrywalnego HBV-DNA oraz HBsAg-ujemni ze stwierdzoną obecnością anty-HBc-total, u których planowana jest terapia o wysokim lub średnim ryzyku reaktywacji, powinni również rozpocząć stosowanie AN przed rozpoczęciem terapii immunosupresyjnej. W trakcie terapii należy oznaczać HBV-DNA i aktywność ALT co 3 miesiące, niezależnie od tego, czy AN jest jednocześnie stosowany. U chorych nieotrzymujących AN (leczeni preparatami o niskim ryzyku reaktywacji) w razie wykrycia obecności HBV-DNA powinno się jak najszybciej wdrożyć leczenie AN. W przypadku spodziewanego dłuższego czasu oczekiwania na wynik badania HBV-DNA należy rozważyć włączenie AN wkrótce po stwierdzeniu wzrostu aktywności ALT. Optymalnymi AN w stanach zagrażających reaktywacją HBV są ETV lub TDF. U osób anty-HBs-ujemnych, u których planowane są powyższe terapie, należy rozważyć przeprowadzenie szczepienia przeciwko HBV [45].

## PROFILAKTYKA REAKTYWACJI ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B W TRAKCIE TERAPII ZAKAŻEN WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Jak wynika z publikacji kazuistycznych, leki bezpośrednio działające przeciwwirusowo (*directly acting antivirals* – DAA) u osób współzakażonych HCV i HBV mogą wywoływać zagrażającą życiu reaktywację zakażenia HBV. Pierwsze przypadki stwierdzono głównie w Azji i wiązały się one przeważnie z niedostatecznym monitorowaniem zakażenia HBV [46–51].

Uzasadnia to konieczność wykonania badania HBsAg, a w przypadku chorych z zaburzeniami odporności (immunosupresja, terapia biologiczna, zakażenie HIV itd.) dodatkowo badania obecności anty-HBc-total u każdego pacjenta kwalifikowanego do terapii DAA. W świetle aktualnych danych osoby immunokompetentne z obecnymi przeciwciałami anty-HBc-total, ale bez stwierdzanego HBsAg nie wymagają specjalnego monitorowania przed terapią zakażenia HCV i w jej trakcie. U wszystkich chorych z obecnością HBsAg, a także u osób z zaburzeniami odporności, u których stwierdza się izolowaną obec-

ność anty-HBc-total, przed rozpoczęciem terapii HCV konieczne jest oznaczenie HBV-DNA, a w trakcie leczenia monitorowanie aktywności ALT w odstępach 2–4-tygodniowych wg następujących zasad:

- jeżeli przed leczeniem zakażenia HCV nie jest wykrywane HBV-DNA, a aktywność ALT jest prawidłowa, to w przypadku wzrostu aktywności ALT w trakcie terapii DAA powyżej górnej granicy normy należy natychmiast zlecić badanie HBV-DNA i nie czekając na jego wynik, włączyć równolegle do terapii DAA leczenie AN nukleozydowym lub nukleotydydowym;
- jeśli przed terapią zakażenia HCV nie jest wykrywane HBV-DNA, a aktywność ALT przekracza górną granicę normy i nie obniża się w 4 pierwszych tygodniach stosowania DAA, należy powtórnie wykonać badanie HBV-DNA i powtarzać je do końca terapii. W przypadku pojawienia się wirerii HBV powinno się włączyć równolegle do terapii DAA leczenie AN nukleozydowym lub nukleotydydowym;
- jeżeli przed leczeniem zakażenia HCV wykrywa się HBV-DNA, to miesiąc przed włączeniem terapii DAA należy rozpocząć podawanie AN nukleozydowego lub nukleotydydowego;
- jeśli pacjent przed włączeniem DAA był leczony z powodu zakażenia HBV, leczenie powinno być kontynuowane równolegle z terapią DAA.

## PROFILAKTYKA PRZEDEKSPOZYCYJNA

Poza pracownikami ochrony zdrowia oraz uczniami i studentami szkół lub uczelni medycznych szczepieniu przeciwko WZW typu B powinny być poddane również osoby narażone na zakażenie w związku z wykonywaniem obowiązków służbowych (m.in. policjanci, strażacy, służba więzienna, żołnierze wyjeżdżający na misje, pracownicy służb komunalnych). Wskazana jest ocena odpowiedzi poszczepiennej co najmniej 4 tygodnie po podaniu ostatniej dawki. Zgodnie z kodeksem pracy pracodawca ma obowiązek zapewnienia pracownikom bezpiecznego miejsca pracy.

## PROFILAKTYKA POEKSPOZYCYJNA

Rodzaj profilaktyki poekspozycyjnej zależy od stanu uodpornienia osoby ekspozowanej oraz statusu serologicznego źródła ekspozycji. W ramach kwalifikacji do profilaktyki zakażenia HBV u osoby będącej potencjalnym źródłem ekspozycji należy wykonać oznaczenie HBsAg (po wcześniejszym uzyskaniu zgody). U osoby ekspozowanej oznacza się HBsAg, a jeśli była wcześniej szczepiona, również miano anty-HBs. Szczepienie powinno się rozpocząć jak najszybciej (nie później niż 7 dni od ekspozycji), a immunoglobulinę anty-HBs

podać zgodnie z charakterystyką produktu, zazwyczaj nie później niż 72 godziny od ekspozycji. U osób nieszczepionych należy przeprowadzić cykl szczepień oraz podać jedną dawkę HBIG, a u osób szczepionych z poziomem anty-HBs < 10 mIU/ml – podać jedną dawkę szczepionki i jedną dawkę HBIG. W przypadku ekspozycji osoby wrażliwej na zakażenie na materiał biologiczny od osoby z czynnym zakażeniem HBV lub o nieznanym statusie serologicznym wskazane jest oznaczenie markerów zakażenia HBV (HBsAg, anty-HBc IgM) 6, 12 i 24 tygodnie od ekspozycji.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-98.
- Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 47-58.
- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Suppl 1): S35-50.
- EASL-EORT clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-43.
- Świdarska M, Pawłowska M, Mazur W, et al. Distribution of HBV genotypes in Poland. *Clin Exp Hepatol* 2015; 1: 1-4.
- Juszczak J. Hepatitis B. Patogeneza i terapia. Termedia, Poznań 2010; 37-56.
- Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016; 63: 261-83.
- Bertoletti A, Kennedy PT. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept. *Cell Mol Immunol* 2015; 12: 258-63.
- Jaroszewicz J, Pawłowska M, Tomasiewicz K, et al. Genotype A HBV-persistent infection is associated with high serum HBsAg concentration in treatment naïve patients. *Hepatology* 2014; 60 Suppl. 1: 1692.
- Levero M, Pollicino T, Peterson J et al. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2009; 51: 581-92.
- Liu Y, Miller MD, Kitrinis KM. Tenofovir alafenamide demonstrates broad cross-genotype activity against wild-type HBV clinical isolates and maintains susceptibility to drug-resistant HBV isolates in vitro. *Antiviral Res* 2017; 139: 25-31.
- Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Engl J Med* 2005; 352: 2682-95.
- Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123-9.
- Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology* 2013; 58: 872-80.
- Buster EHCJ, Baak BC, Bakker CM, et al. The 2012 revised Dutch national guidelines for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Nether J Med* 2012; 70: 381-5.
- Buti M, Tsai N, Petersen J, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1457-64.
- Zoulim F, Białkowska-Warzecha J, Diclescu MM, et al. Entecavir plus tenofovir combination therapy for chronic hepatitis B in patients with previous nucleos(t)ide treatment failure. *Hepatol Int* 2016; 10: 779-88.
- Liaw YF. Impact of hepatitis B therapy on the long-term outcome of liver disease. *Liv Intern* 2011; 31 Suppl. 1: 117-21.
- Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013; 58: 98-107.
- Wiegand J, Wedemeyer H, Franke A, et al. German Hep-Net Acute Hepatitis B (GAHB) Study Group. Treatment of severe, nonfulminant acute hepatitis B with lamivudine vs placebo: a prospective randomized double-blinded multicentre trial. *J Viral Hepat* 2014; 21: 744-50.
- Tillmann HL, Zachou K, Dalekos GN. Management of severe acute to fulminant hepatitis B: to treat or not to treat or when to treat? *Liver Int* 2012; 32: 544-53.
- Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Acute-on-chronic liver failure in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 662-9.
- Zhang XQ, Jiang L, You JP, et al. Efficacy of short-term dexamethasone therapy in acute-on-chronic pre-liver failure. *Hepatol Res* 2011; 41: 46-53.
- Pawłowska M, Halota W, Kozieliwicz D, et al. Virological response to treatment with peginterferon alfa-2a in adolescents with chronic hepatitis B. *Acta Biochim Pol* 2012; 59: 587-91.
- Pawłowska M, Halota W, Smukalska E, et al. HBV DNA suppression during entecavir treatment in previously treated children with chronic hepatitis B. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 571-4.
- Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2012; 56: 2018-26.
- Jonas MM, Chang MH, Sokal E, et al. Randomized, controlled trial of entecavir versus placebo in children with hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016; 63: 377-87.
- Jonas MM, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63: 307-18.
- Bzowej NH. Hepatitis B therapy in pregnancy. *Curr Hepat Rev* 2010; 9: 197-204.
- Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al. China study group for the mother-to-child transmission of hepatitis B, tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med* 2016; 374: 2324-34.
- Pawłowska M, Pniewska A, Pilarczyk M, et al. Prophylaxis of vertical HBV infection. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 1361-8.
- Brown RS, Mc Mahon BJ, Lok ASF, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63: 319-33.
- Sellier PO, Maylin S, Bercot B, et al. Prospective interventional study of tenofovir in pregnancy to prevent vertical transmission of hepatitis B in highly viremic women. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 259-63.
- Ko SC, Schillie S, Walker T, et al. Hepatitis B vaccine response among infants born to hepatitis B surface antigen-positive women. *Vaccine* 2014; 32: 2127-33.
- Fox AN, Terrault NA. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. *J Hepatol* 2012; 56: 189-97.



36. Masgala A, Nikolopoulos G, Tsiodras S, et al. Antiviral drugs in the prophylaxis of HBV infection. *Curr Med Chem* 2012; 35: 940-6.
37. Loomba R, Rowley AK, Wesley R, et al. Hepatitis B immunoglobulin and lamivudine improve hepatitis B-related outcomes after liver transplantation: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 696-700.
38. Jimenez-Perez M, González-Grande R, Mostazo Torres J, et al. Management of hepatitis B virus infection after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12083-90.
39. Roche B, Roque-Afonso AM, Nevens F, et al. Rational basis for optimizing short and long-term hepatitis B virus prophylaxis post liver transplantation: role of hepatitis B immune globulin. *Transplantation* 2015; 99: 1321-34.
40. Colombo M, Iavarone M. Role of antiviral treatment for HCC prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 771-81.
41. Kim WR, Loomba R, Berg T, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cancer* 2015; 121: 3631-8.
42. Bruix J, Sherman M. AASLD practice guidelines. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.
43. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, et al. OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012; 13: e11-22.
44. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies and future directions. *Gastroenterology* 2017; 152: 1297-309.
45. Tavakolpour S, Alavian SM, Sali S. Hepatitis B reactivation during immunosuppressive therapy or cancer chemotherapy, management, and prevention: a comprehensive review-screened. *Hepat Mon* 2016; 16: e35810.
46. Yeh ML, Huang CF, Hsieh MH, et al. Reactivation of hepatitis B in patients of chronic hepatitis C with hepatitis B virus infection treated with direct acting antivirals. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 1754-62.
47. Ende AR, Kim NH, Yeh MM, et al. Fulminant hepatitis B reactivation leading to liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C treated with simeprevir and sofosbuvir: a case report. *J Med Case Rep* 2015; 9: 164.
48. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus: a review of cases reported to the U.S. Food and Drug administration adverse event reporting system. *Ann Intern Med* 2017; 166: 792-8.
49. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2009; 137: 1593-608.
50. Lapiński TW, Pogorzelska J, Flisiak R. HBV mutations and their clinical significance. *Adv Med Sci* 2012; 57: 18-22.
51. Jonas MM, Block JM, Haber BA, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patients selection and therapeutic options. *Hepatology* 2010; 52: 2192-205.

## PRACA POGLĄDOWA

# Postępy w leczeniu zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C u dzieci

## Progress in the treatment of hepatitis C virus infections in children

Małgorzata Pawłowska,  
Małgorzata Sobolewska-Pilarczyk

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wieków Rozwojowego  
*Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,  
Wydział Lekarski, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**ADRES DO KORESPONDENCJI:** prof. dr hab. med. Małgorzata Pawłowska, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wieków Rozwojowego *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera, Wydział Lekarski, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, ul. św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, tel.: +48 52 325 56 05, faks: +48 52 325 56 50, e-mail: mpawlowska@cm.umk.pl

### STRESZCZENIE

W sierpniu 2017 r. zostały zaaprobowane przez Europejską Agencję Leków (EMA) i Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) dwie terapie bezinterferonowe do stosowania w leczeniu zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u nastolatków – ledipaswir (LDV)/sofosbuwir (SOF) (Harvoni) u osób zakażonych HCV genotypami 1, 4, 5 i 6 oraz SOF z rybawiryną (RBV) u zakażonych HCV genotypami 2 i 3. Pierwszym badaniem oceniającym skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję terapii bezinterferonowej u nastolatków było badanie II fazy, w którym 100 pacjentów powyżej 12. roku życia zakażonych HCV genotypem 1 otrzymywało codziennie przez 12 tygodni tabletkę zawierającą 90 mg LDV i 400 mg SOF. Autorzy wykazali, że 12-tygodniowe stosowanie Harvoni u nastolatków zakażonych HCV genotypem 1 było wysoce skuteczne (SVR 98%), bezpieczne i dobrze tolerowane. Było to także pierwsze badanie kliniczne oceniające trwałą poprawę HRQL po uzyskaniu SVR w wyniku terapii bezinterferonowej przewlekłego zapalenia wątroby typu C u nastolatków. Badaniem, w którym po raz pierwszy opisano skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję terapii bezinterferonowej w leczeniu nastolatków zakażonych HCV genotypami 2 i 3, była próba kliniczna obejmująca 52 nastolatków (13 zakażonych genotypem 2 HCV i 39 genotypem 3 HCV) leczonych SOF i RBV odpowiednio przez 12 i 24 tygodnie. Sofosbuwir i rybawiryna były bezpieczne i wysoce skuteczne (SVR 98%) u nastolatków zakażonych HCV genotypami 2 i 3. W pracy przedstawiono także zaktualizowane rekomendacje dotyczące postępowania z dziećmi zakażonymi HCV.

**SŁOWA KLUCZOWE:** zakażenie HCV, dzieci, nastolatki, terapie bezinterferonowe.

### ABSTRACT

In August 2017, the European Medicines Agency (EMA) and the Food and Drug Administration (FDA) approved the use of the fixed-dose combination of ledipasvir (LDV)/sofosbuvir (SOF) and of the combination of SOF and ribavirin (RBV) for treatment of adolescents with chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1, 4, 5 and 6 and genotype 2 and 3 infections, respectively. The first study assessed of IFN-free treatment of HCV infected adolescents was the phase 2, multicenter, open-label study included 100 patients aged 12–17 years infected with genotype 1 HCV, received a combination tablet of 90 mg LDV and 400 mg SOF once daily for 12 weeks. Authors revealed that 12-weeks therapy with ledipasvir-sofosbuvir was highly effective (SVR 98%) and safe at treating adolescents with chronic HCV genotype 1 infection. It was the first clinical trial of an interferon- and RBV-free regimen in children with HCV infection which has shown an improvement of HRQL scores after achieving SVR. In the recently published prospective, open-label, uncontrolled trial, 52 patients have been enrolled and treated with sofosbuvir ribavirin for 12 (genotype 2) or 24 (genotype 3) weeks. Sofosbuvir and RBV was safe and highly effective (SVR 98%) in adolescents with chronic HCV genotype 2 or 3 infection. In this article the recent recommendations for treatment of chronic HCV infection in children was present.

**KEY WORDS:** HCV infection, children, adolescents, IFN-free therapies.

Wprowadzenie terapii bezinterferonowych do rutynowej praktyki klinicznej zrewolucjonizowało leczenie przewlekłych zapaleń wątroby typu C. Obecnie u dorosłych zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) stosuje się wysoce skuteczne, bezpieczne i dobrze tolerowane terapie złożone z leków działających bezpośrednio na HCV trwające od 8 do 24 tygodni.

W sierpniu 2017 r. wśród zaaprobowanych przez Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) i Europejską Agencję Leków (*European Medicines Agency* – EMA) terapii bezinterferonowych stosowanych w leczeniu zakażeń HCV znajdowało się 10 terapii dla dorosłych i 2 dla dzieci (tab. 1, 2) [1].

Rekomendowane dla dzieci schematy obejmują ledipaswir (LDV)/sofosbuwir (SOF) (Harvoni) u nastolatków powyżej 12. roku życia o masie ciała ponad 35 kg zakażonych HCV genotypami 1, 4, 5, 6 oraz SOF z rybawiryną (RBV) u nastolatków powyżej 12. roku życia o masie ciała ponad 35 kg zakażonych HCV genotypami 2 i 3.

U dzieci poniżej 12. roku życia schematem zalecanym do terapii przewlekłych zakażeń HCV jest nadal pegylowany interferon z RBV. Prowadzone są natomiast badania kliniczne z lekami działającymi bezpośrednio na HCV, które obejmują także grupy wiekowe poniżej 12. roku życia (tab. 3) [1].

Pierwszym badaniem oceniającym skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję terapii bezinterferonowej u nastolatków było badanie II fazy, w którym wzięło udział 100 pacjentów powyżej 12. roku życia zakażonych HCV genotypem 1. Przeprowadzono je w 24 ośrodkach w USA, Wielkiej Brytanii, Australii i Nowej Zelandii. Pacjenci otrzymywali codziennie przez 12 tygodni tabletkę zawierającą 90 mg LDV i 400 mg SOF. Kryterium włączenia do badania stanowiło zakażenie HCV genotypem 1 z wiremią HCV-RNA powyżej  $10^4$  IU/ml, wiek 12–17 lat, liczba

TABELA 1. Leki działające bezpośrednio na HCV zaaprobowane przez FDA i EMA dla dorosłych

Lek	Producent
daklataswir	BMS
elbaswir/grazoprewir	MSD
glekaprewir/pibrentaswir	Abbvie
ledipaswir/sofosbuwir	Gilead
ombitaswir/paritaprewir/rytonawir	Abbvie
ombitaswir/paritaprewir/rytonawir/dazabuwir	Abbvie
simeprewir	Janssen
sofosbuwir	Gilead
sofosbuwir/welpataswir	Gilead
sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir	Gilead

TABELA 2. Leki zaaprobowane przez FDA i EMA w terapii przewlekłych zakażeń HCV u dzieci

Lek	Wiek [lata]	Genotyp HCV	Dawkowanie	Droga podania
interferon $\alpha 2b$	3–18	1–6	$6 \times 10^6$ IU/m <sup>2</sup> raz dziennie	przezskórnice
interferon pegylowany $\alpha 2a$	5–18	1–6	100 $\mu$ g/m <sup>2</sup> tygodniowo	przezskórnice
interferon pegylowany $\alpha 2b$	3–18	1–6	1.5 $\mu$ g/kg m.c. tygodniowo	przezskórnice
rybawirin	1–18	1–6	15 mg/kg m.c./dobę w 2 dawkach podzielonych	doustnie
sofosbuwir	12–17	2, 3	400 mg/dobę	doustnie
ledipaswir/sofosbuwir	12–17	1, 4–6	90/400 mg/dobę	doustnie

TABELA 3. Badania kliniczne dotyczące stosowania leków działających bezpośrednio na HCV u dzieci

Terapia	Genotyp HCV	Numer badania	Przewidywany termin ukończenia
glekaprewir/pibrentaswir	1–6	NCT 03067129	maj 2022 r.
ombitaswir/paritaprewir/rytonawir ± dazabuwir ± rybawiryna	1, 4	NCT 02486406	wrzesień 2019 r.
sofosbuwir + daklataswir	4	NCT 03080415	czerwiec 2018 r.
ledipaswir/sofosbuwir*	1, 4	NCT 02868242	kwiecień 2019 r.
ledipaswir/sofosbuwir ± rybawiryna	1, 4, 5, 6	NCT 02249182	lipiec 2018 r.
sofosbuwir + rybawiryna	2, 3	NCT 02175758	kwiecień 2018 r.
sofosbuwir/welpataswir	1–6	NCT 03022981	grudzień 2019 r.
gratisowir + rybawiryna	1–6	NCT 02985281	czerwiec 2018 r.

\*Egipskie dzieci poddawane chemioterapii z powodu raka.

neutrofilów  $> 1500/\text{mm}^3$  oraz stężenie hemoglobiny  $> 11 \text{ g/dl}$ . Dekompensacja czynności wątroby, wirusowe zapalenie wątroby typu A (WZW typu A), zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV), HIV, stężenie  $\alpha$ -fetoproteiny (AFP)  $> 50 \text{ ng/ml}$ , kreatyniny  $> 1,5 \text{ mg/dl}$ , współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR)  $< 90 \text{ ml/min}$ , przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), glikokortykosteroidów, uzależnienie od leków, alkoholu oraz choroby psychiczne stanowiły kryteria wykluczające z badania. Pierwszych 10 pacjentów zakwalifikowanych do badania stanowiło minikohortę *lead-in*, w której w 10. dniu przeprowadzono intensywną ocenę farmakokinetyczną mającą na celu określenie, czy ekspozycja na SOF, LDV i metabolit SOF GS-331007 u pacjentów otrzymujących lek badany w dawce 400 mg SOF i 90 mg LDV jest zbliżona do ekspozycji u dorosłych, co było warunkiem rozszerzenia badania na dalszych pacjentów. Kryteria włączenia do minikohorty stanowiły: masa ciała powyżej 45 kg, brak wcześniejszego leczenia anty-HCV oraz brak udokumentowanej marskości wątroby. Pacjenci zakwalifikowani do minikohorty otrzymywali badany lek z posiłkiem o wartości ok. 400 kcal zawierającym minimum 13 g tłuszczu. Po ocenie farmakokinetycznej pacjenci kontynuowali terapię do 12. tygodnia.

Spośród całej analizowanej grupy nastolatków u 80 terapia SOF/LDV była leczeniem pierwszorazowym, 81 pacjentów było zakażonych HCV genotypem 1a, a u 84 do zakażenia doszło na drodze wertykalnej. Na podstawie oceny histopatologicznej wycinka wątroby u 1 pacjenta stwierdzono marskość wątroby, u 42 brak marskości, natomiast u 57 status histopatologiczny wątroby nie był znany. Spośród 99 pacjentów, którzy ukończyli leczenie, 2 nie zgłosiło się na wizytę kontrolną (*follow-up*) w 4. i 12. tygodniu po zakończeniu leczenia. Jeden z nich zgłosił się na wizytę w 24. tygodniu po zakończeniu terapii.

Trwałą odpowiedź wirusologiczną (*sustained virologic response* – SVR) definiowaną jako stężenie HCV-RNA poniżej progu wykrywalności (15 IU/ml) w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia (SVR12) uzyskało 98% pacjentów. U żadnego pacjenta nie obserwowano niepowodzenia wirusologicznego.

Obecność substytucji związanych z lekoopornością (*resistance associated substitutions* – RAS) nie miała wpływu na skuteczność terapii. Wszyscy pacjenci z obecnymi w momencie rozpoczęcia leczenia wariantami lekooporności dla NS5A lub NS5B uzyskali SVR12.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy, biegunka i zmęczenie, obserwowane odpowiednio u 27%, 14% i 13% pacjentów. Nie stwierdzono poważnych działań niepożądanych (*serious adverse*

*events* – SAE), zgonów ani wcześniejszego przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych stosowanych leków. Odchylenia w badaniach laboratoryjnych były w większości łagodne. U 1 pacjenta wystąpił wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) do 573 U/l w 4. tygodniu po zakończeniu terapii. Zdarzenie to według badacza miało związek z rozpoczęciem leczenia trądziku młodzieńczego retinoidem. Nie obserwowano wpływu terapii SOF/LDV na rozwój dojrzałości płciowej oceniany wg skali Tanner'a.

Autorzy wykazali, że 12-tygodniowe stosowanie Harvoni u nastolatków zakażonych HCV genotypem 1 było wysoce skuteczne (SVR 98%), bezpieczne i dobrze tolerowane [2].

Wcześniejsze badania wykazały wpływ zakażenia HCV na zachowania psychospołeczne oraz funkcje poznawcze dzieci bezobjawowo zakażonych HCV [3, 4]. Przewlekłe zakażenie HCV wiązało się z obniżeniem zależnej od zdrowia jakości życia (*health-related quality of life* – HRQL) zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Obserwowano również wysoce stresogenne zachowania u rodziców dzieci zakażonych HCV [4].

W badaniu PEDS-C, w którym wzięło udział 114 dzieci zakażonych HCV, były one według rodziców w gorszej kondycji zdrowotnej przed leczeniem przeciwwirusowym, chociaż samoocena przeprowadzona przez dzieci i nastolatki nie różniła się od średniej populacyjnej [5]. Younossi i wsp. jako pierwsi oceniali HRQL u nastolatków zakażonych HCV genotypem 1 leczonych SOF/LDV, używając kwestionariusza PedsQLv4.0-SF15 wypełnianego przez dzieci i ich rodziców przed leczeniem, w jego trakcie i po zakończeniu. Kwestionariusz PedsQLv4.0-SF15 zawiera 15 pkt oceniających 4 dziedziny codziennego funkcjonowania (fizyczną, emocjonalną, społeczną oraz funkcjonowanie szkolne). Ocena funkcjonowania szkolnego przed leczeniem była istotnie statystycznie niższa u nastolatków zakażonych HCV ( $p < 0,05$ ) zarówno w kwestionariuszach wypełnianych przez pacjentów, jak i ich rodziców. Wszystkie dziedziny HRQL były oceniane niżej przez rodziców w porównaniu z samooceną nastolatków. Może to wynikać z percepcji choroby poprzez własne doświadczenia, gdyż 84% badanych nastolatków było zakażonych wertykalnie. Podobnie w badaniu PEDS-C matki zakażone HCV, które przekazały infekcję wertykalnie, charakteryzowała niższa ocena HRQL w porównaniu z niezakażonymi rodzicami. Po leczeniu obserwowano znaczącą poprawę w zakresie oceny emocji u nastolatków. Było to pierwsze badanie kliniczne oceniające trwałą poprawę HRQL po uzyskaniu SVR w wyniku terapii bezinterferonowej przewlekłego zapalenia wątroby typu C u nastolatków [6].

Wstępne wyniki zastosowania SOF/LDV u dzieci w wieku 6–12 lat zaprezentowano podczas konferen-

cji International Liver Congress w 2017 r. w Amsterdamie. U 90 dzieci zastosowano SOF/LDV w dawce odpowiednio 200 mg/45 mg raz dziennie przez 12 tygodni. Spośród badanych 96% pacjentów było zakażonych HCV genotypem 1, 20% poddawano ponownej terapii po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu, u 2 stwierdzono marskość wątroby. Osiemdziesięcioro dziewięcioro (99%) dzieci uzyskało SVR12. U 1 pacjenta zakażonego HCV genotypem 1a z marskością wątroby wystąpił nawrót zakażenia HCV w 4. tygodniu po zakończeniu leczenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy (19%), gorączka (17%) i bóle brzucha (15%) [7].

Badaniem, w którym po raz pierwszy opisano skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję terapii bezinterferonowej w leczeniu nastolatków zakażonych HCV genotypem 2 i 3, była próba kliniczna przeprowadzona przez Wirtha i wsp. Pięćdziesięcioro dwoje nastolatków, w tym 13 zakażonych HCV genotypem 2 i 39 zakażonych HCV genotypem 3, otrzymało terapię SOF w dawce 400 mg/dobę i RBV w dawce 15 mg/kg m.c. w dwóch dawkach podzielonych codziennie, odpowiednio przez 12 i 24 tygodnie.

Dla 43 (83%) pacjentów terapia była pierwszorazowa, a 73% było zakażonych wertykalnie. U 21 wykonano biopsję wątroby i nie stwierdzono marskości. Trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR12) uzyskało 98% pacjentów (51 spośród 52). Skuteczność terapii oceniana poprzez uzyskanie SVR12 wyniosła 100% u osób zakażonych HCV genotypem 2 i 97% u osób zakażonych HCV genotypem 3. Pacjent, który nie uzyskał SVR12, nie zgłosił się na badanie kontrolne po uzyskaniu negatywizacji wirerii HCV w 4. tygodniu po zakończeniu terapii.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności obserwowane u 27% i bóle głowy stwierdzone u 23% pacjentów. Sofosbuvir i RBV były bezpieczne i wysoce skuteczne u nastolatków zakażonych HCV genotypami 2 i 3 [8].

Ocena HRQL przeprowadzona na podstawie analizy kwestionariuszy PedsQL-4.0-SF-15 wypełnionych

przez 50 zakażonych HCV nastolatków leczonych SOF i RBV oraz ich rodziców przed leczeniem, w jego trakcie i po zakończeniu wykazała brak znacznego zmniejszenia wartości badanych dziedzin ocenianych zarówno przez nastolatki, jak i ich rodziców niezależnie od czasu leczenia. Po zakończeniu terapii stwierdzono istotną statystycznie poprawę funkcji społecznych w ocenie nastolatków. W analizie wieloczynnikowej bóle brzucha i choroby psychiczne w wywiadzie były czynnikami predykcjami zaburzeń HRQL u nastolatków zakażonych HCV ( $p < 0,05$ ) [9].

Hashmi i wsp. oceniali skuteczność i bezpieczeństwo 24-tygodniowej terapii pierwszorazowej SOF i RBV u dzieci zakażonych HCV w wieku 5–18 lat. Leczeniu poddano 35 pacjentów – 13 dziewczynek i 22 chłopców. Dominującym genotypem był HCV genotyp 3, który stwierdzono u 27 dzieci, a kolejnych 6 było zakażonych HCV genotypem 1. Najczęstszą drogą zakażenia stanowiły przetoczenia krwi i produktów krwiopochodnych, które dotyczyły 43% pacjentów. Szybka odpowiedź wirusologiczną (*rapid virological response* – RVR) definiowaną jako negatywizacja HCV-RNA w 4. tygodniu terapii uzyskało 30 badanych, kolejnych 5 znegatywizowało wirus HCV w 12. tygodniu leczenia. W momencie zakończenia terapii wirus HCV była niewykrywalna u wszystkich leczonych dzieci, a SVR12 uzyskało 34 spośród 35 pacjentów. Leczenie było dobrze tolerowane [10].

We wrześniu 2017 r. zaktualizowano rekomendacje Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą dotyczące zakażeń HCV u dzieci [11]. Przedstawiono w nich zalecenia dotyczące testowania w kierunku HCV dzieci eksponowanych perinatalnie oraz rodzeństwa dzieci zakażonych HCV (tab. 4), monitorowania i postępowania z dzieckiem zakażonym HCV (tab. 5) oraz leczenia dzieci i nastolatków zakażonych HCV (tab. 6 i 7).

W 2018 r. opublikowano rekomendacje Komitetu Hepatologicznego Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywności Dzieci doty-

TABELA 4. Rekomendacje dotyczące testowania w kierunku HCV dzieci eksponowanych perinatalnie oraz rodzeństwa dzieci zakażonych HCV

Rekomendacje	Ocena
Wszystkie dzieci matek zakażonych HCV powinny być badane w kierunku zakażenia HCV. Oznaczenie przeciwciał anti-HCV jest rekomendowane w 18. miesiącu życia lub po 18. miesiącu życia	I A
Badanie HCV-RNA może być rozważone w 1. roku życia, lecz optymalny czas przeprowadzenia testu nie jest określony	IIa C
Powtórzenie badania HCV-RNA nie jest rekomendowane	III A
U dzieci z obecnymi przeciwciałami anti-HCV po 18. miesiącu życia należy przeprowadzić badanie HCV-RNA po ukończeniu 3. roku życia w celu potwierdzenia przewlekłego zakażenia HCV	I A
U rodzeństwa dzieci zakażonych wertykalnie HCV należy oznaczyć obecność przeciwciał anti-HCV	I C

TABELA 5. Rekomendacje dotyczące postępowania z dzieckiem zakażonym HCV

Rekomendacje	Ocena
Rutynowe badania biochemiczne wątroby w momencie rozpoznania i następnie co najmniej raz w roku w celu oceny progresji choroby	I C
Szczepienia ochronne przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B	I C
Ocena zaawansowania choroby testami laboratoryjnymi, badaniem fizykalnym oraz nowymi nieinwazyjnymi metodami (elastografia, testy osoczowe oceniające wykładniki włóknienia) u wszystkich dzieci zakażonych HCV	I B
U dzieci z marskością HCV ocena ryzyka wystąpienia HCC oraz badania endoskopowe w kierunku obecności żyłaków jako postępowanie standardowe	I B
Ostrożność w stosowaniu leków hepatotoksycznych; stosowanie glikokortykosteroidów, cytostatyków, acetaminofenu w dawkach terapeutycznych nie jest przeciwwskazane u dzieci z przewlekłym zakażeniem HCV	II C
Przeszczepianie narządów litych oraz szpiku nie jest przeciwwskazane u dzieci z przewlekłym zakażeniem HCV	II C
Abstynencja alkoholowa oraz działania mające na celu przerwanie konsumpcji alkoholu	I C

TABELA 6. Rekomendacje dotyczące leczenia dzieci zakażonych HCV

Rekomendacje	Ocena
W przypadku możliwości stosowania DAA dla grupy wiekowej leczenie jest rekomendowane u wszystkich dzieci powyżej 3. roku życia zakażonych HCV, niezależnie od zaawansowania choroby	I B
Leczenie dzieci w wieku 3–11 lat przewlekle zakażonych HCV powinno być odroczone do momentu możliwości stosowania terapii bezinterferonowych	II C
Postaci pozawątrobowe (krioglobulinemia, kłębkowe zapalenie nerek) i zaawansowane włóknienie powinny kwalifikować do wcześniejszej terapii przeciwwirusowej	I C

TABELA 7. Leczenie nastolatków powyżej 12. roku życia i o masie ciała powyżej 35 kg

Rekomendacje	Czas	Ocena
LDV (90 mg) + SOF (400 mg) dla osób zakażonych HCV genotypem 1, wcześniej nieleczonych, bez marskości wątroby lub ze skompensowaną marskością, lub poddawanych ponownej terapii bez marskości	12 tyg.	I B
LDV (90 mg) + SOF (400 mg) dla osób zakażonych HCV genotypem 1 z marskością wątroby, poddawanych ponownej terapii	24 tyg.	I B
SOF (400 mg) + RBV dla osób zakażonych HCV genotypem 2, wcześniej nieleczonych lub poddawanych ponownej terapii bez marskości wątroby albo ze skompensowaną marskością	12 tyg.	I B
SOF (400 mg) + RBV dla osób zakażonych HCV genotypem 3, wcześniej nieleczonych lub poddawanych ponownej terapii bez marskości wątroby albo ze skompensowaną marskością	24 tyg.	I B
LDV (90 mg) + SOF (400 mg) dla osób zakażonych HCV genotypem 4, 5 i 6, wcześniej nieleczonych lub poddawanych ponownej terapii bez marskości wątroby albo ze skompensowaną marskością	12 tyg.	I B

część postępowania z dziećmi zakażonymi HCV [1]. Poniżej przedstawiono najważniejsze zalecenia.

- Celem terapii u dzieci jest wyleczenie zakażenia HCV oraz profilaktyka progresji choroby wątroby i jej powikłań (A1).
- Punktem końcowym leczenia jest uzyskanie SVR12 po terapii lekami działającymi bezpośrednio przeciwwirusowo (*directly acting antivirals* – DAAs) lub SVR24 po leczeniu pegylowanym interferonem (PEG-IFN) z RBV (A1).
- Rekomenduje się terapię zakażeń HCV u wszystkich dzieci nieleczonych oraz u tych, u których wcześniejsze leczenie zakończyło się niepowodzeniem (A1).
- Przeprowadzenie biopsji wątroby w celu oceny histopatologicznej nie jest rutynowym wskazaniem u dzieci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, ale powinna być ona wykonywana w określonych przypadkach (A1).
- Sugeruje się odroczenie leczenia w grupach wiekowych, w których jedyną dostępną opcją jest PEG-IFN + RBV (C1).
- Terapie bezinterferonowe są najlepszą opcją terapeutyczną w leczeniu nastolatków zakażonych HCV (powyżej 12. roku życia, masa ciała powyżej 35 kg), niezależnie od zaawansowania choroby wątroby i schorzeń towarzyszących (C1).

- Pegylowany interferon i RBV nie są rekomendowane do leczenia nastolatków zakażonych HCV (C1).
  - Terapia zakażeń HCV genotypem 1 lub 4:
    - u dzieci powyżej 12 lat z masą ciała ponad 35 kg, przewlekłe zakażonych HCV genotypem 1 lub 4 rekomenduje się leczenie LDV (90 mg)/SOF (400 mg) podawanymi w jednej tabletkie, raz dziennie przez 12 tygodni (C1). Wskazany czas terapii dla dzieci z wcześniejszym niepowodzeniem terapeutycznym zakażonych HCV genotypem 1 oraz ze skompensowaną marskością wynosi 24 tygodnie (C2).
  - Leczenie zakażeń HCV genotypem 2 lub 3:
    - u dzieci powyżej 12 lat z masą ciała ponad 35 kg, przewlekłe zakażonych HCV genotypem 2 rekomenduje się terapię SOF (400 mg) raz dziennie i RBV (15 mg/kg m.c.) w dwóch dawkach podzielonych przez 12 tygodni (C1);
    - u dzieci powyżej 12 lat z masą ciała ponad 35 kg, przewlekłe zakażonych HCV genotypem 3 wskazana jest terapia SOF (400 mg) raz dziennie i RBV (15 mg/kg m.c.) w dwóch dawkach podzielonych przez 24 tygodnie (C1).
  - Terapia dzieci zakażonych HCV poniżej 12. roku życia:
    - nie rekomenduje się stosowania PEG-IFN + RBV (C1);
    - decyzja o rozpoczęciu leczenia powinna być podejmowana indywidualnie na podstawie genotypu HCV, zaawansowania choroby wątroby (ocenia-  
ne na podstawie biopsji wątroby), potencjalnych działań niepożądanych, historii wcześniejszej terapii i obecności chorób towarzyszących. Dzieci powinny być kierowane do ośrodków doświadczonych w leczeniu dzieci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C w celu rozważenia terapii bezinterferonowych (*off-label*) (C1).
5. Murray KF, Rodrigue JR, Gonzales-Peralta RP, et al. Design of the PEDS-C trial: pegylated interferon +/- ribavirin for children with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Trials* 2007; 4: 661-73.
  6. Younossi ZM, Stepanova M, Balistrelli WF, et al. Health-related quality of life in adolescent patients with hepatitis C genotype 1 treated with sofosbuvir and ledipasvir. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2018; 66: 112-6.
  7. Murray KF, Balistreri W, Bansal S, et al. Ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin for 12 or 24 weeks is safe and effective in children 6-11 years old with chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2017; 66: PS 101.
  8. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12 to 17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2017; 66: 1102-10.
  9. Younossi ZM, Stepanova M, Schwarz KB, et al. Quality of life in adolescents with hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin. *J Viral Hepat* 2018; 25: 354-62.
  10. Hashmi MA, Cheema AH. Effectiveness and safety of sofosbuvir in treatment-naïve children with hepatitis C. *J Coll Physicians Surg Pak* 2017; 27: 423-6.
  11. HCV in Children. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. [www.hcvguidelines.org/last update 2017, September 21](http://www.hcvguidelines.org/last update 2017, September 21).

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## PIŚMIENICTWO

1. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children. A position paper by the Hepatology Committee of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66: 505-15.
2. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12–17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology* 2017; 66: 371-8.
3. Nydegger A, Srivastava A, Wake M, et al. Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 226-30.
4. Rodrigue JR, Balistreri W, Haber B, et al. Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers: quality of life, cognitive and emotional outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 341-7.

## PRACA POGLĄDOWA

# Pozawątrobowe manifestacje zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C – epidemiologia, patofizjologia i leczenie

## Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection – epidemiology, pathophysiology and treatment

Aleksander Zińczuk<sup>1</sup>, Justyna Janocha-Litwin<sup>1,2</sup>,  
Karolina Rostkowska<sup>1,2</sup>, Krzysztof Simon<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>I Oddział Chorób Zakaźnych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu

<sup>2</sup>Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

**ADRES DO KORESPONDENCJI:** Aleksander Zińczuk, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego, I Oddział Chorób Zakaźnych, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław, e-mail: [alek.zinczuk@gmail.com](mailto:alek.zinczuk@gmail.com)

### STRESZCZENIE

Około 80–100 milionów osób na świecie jest aktywnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV). U 30–70% z nich występuje przynajmniej jedna z pozawątrobowych manifestacji zakażenia. Wskazuje to, że konieczne jest spojrzenie na infekcję HCV jak na chorobę ogólnoustrojową, która powinna być obszarem zainteresowania lekarzy różnych specjalności, nie tylko specjalistów chorób zakaźnych. Wirus ma zdolność do replikacji i wywoływania zmian bezpośrednio lub pośrednio w wielu narządach. Spektrum dolegliwości, które mogą się wiązać z zakażeniem, jest zaskakująco szerokie i obejmuje choroby limfoproliferacyjne, naczyniowe, endokrynologiczne, reumatologiczne, dermatologiczne, nefrologiczne oraz schorzenia z pogranicza neurologii i psychiatrii. Dobra znajomość tych chorób umożliwia właściwe pokierowanie diagnostyki i ukierunkowanie leczenia na czynnik sprawczy, którym jest HCV. W większości sytuacji leczenie objawowe ma znaczenie uzupełniające.

**SŁOWA KLUCZOWE:** manifestacje pozawątrobowe, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C, terapie bezinterferonowe.

### ABSTRACT

Around 80–100 million people are actively infected with hepatitis C virus (HCV) worldwide. Seventy percent of them develop at least one of the extrahepatic manifestations. This indicates the need to look at HCV infection as a systemic disease, which should be an area of interest for various specialists, not just infectious disease specialists. The virus has the ability to replicate and trigger changes directly or indirectly in many organs. The spectrum of ailments that may be associated with infection is surprisingly broad and includes both lymphoproliferative, vascular, endocrinological, rheumatological, dermatological, nephrological and neuropsychiatry diseases. A good knowledge of these diseases allows for proper direction of diagnosis and targeting of the treatment to the causative agent, which is HCV. In most situations, symptomatic treatment is only supportive.

**KEY WORDS:** extrahepatic manifestations, hepatitis C virus infection, interferon-free therapy.

### WSTĘP

Wirus zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) jest patogenem występującym na całym świecie, o dobrze znanym potencjale hepatotropowym oraz limfotropowym. Szacuje się, że globalnie 80 (64–103) milionów ludzi ma wykrywalną wiremię HCV, a przeciwciała anty-HCV występują u 115 (92–149) milio-

nów osób, z rozpowszechnieniem 1,6% w populacji światowej. Co roku przybywa ok. 3 milionów nowych przypadków. Najbardziej rozpowszechniony jest genotyp 1 odpowiedzialny za 46% przypadków zakażenia u osób dorosłych; 22% przypadków przypada na genotyp 3, po 14% na genotyp 2 i 4, najrzadziej występują zakażenia genotypem 6 (2%) oraz 5 (1%) [1]. Blisko 80% zakażonych osób nie eliminuje wirusa samoistnie.



U tych osób rozwija się przewlekłe zakażenie, które wiąże się z typowymi objawami uszkodzenia mięszu wątrobowego, rozwojem zwłóknienia i marskości (u ok. 10–15% osób przewlekłe zakażonych) oraz z dekomensacją funkcji wątroby (u mniej więcej 30% osób z marskością o etiologii HCV) [2, 3]. Obok charakterystycznych objawów wątrobowych opisywanych jest wiele pozawątrobowych manifestacji (*extrahepatic manifestations* – EHMs), które mają przede wszystkim podłoże immunologiczne, ale są także związane z bezpośrednim wpływem wirusa na część komórek organizmu. Ze względu na szerokie spektrum schorzeń wywoływanych przez obecność HCV w niektórych opracowaniach mówi się nawet o „chorobie HCV” (*HCV disease*), aby zwrócić uwagę na konieczność spojrzenia na przewlekłe zakażenie HCV jak na chorobę ogólnoustrojową [4].

Najlepiej opisanymi pozawątrobowymi manifestacjami w przypadku zakażenia HCV są mieszana krioglobulinemia i zapalenie naczyń w jej przebiegu (11-krotny wzrost ryzyka rozwoju) oraz chłoniaki niezłarnicze (2-krotny wzrost ryzyka rozwoju). Z zakażeniem HCV wiąże się też ryzyko rozwoju niewydolności nerek, zaburzeń neuropsychiatrycznych (depresja, dysfunkcje poznawcze), schorzeń dermatologicznych (liszaj płaski, porfirie skóry późna), zaburzeń endokrynologicznych (nieprawidłowości gospodarki hormonalnej tarczycy, cukrzyca typu 2), zespołu suchości, zapalenia stawów i zaburzeń układu sercowo-naczyniowego [3, 4]. W przypadku innych schorzeń (np. łuszczycy, świąd), czasami także zaliczanych do spektrum EHMs, nie ma aktualnie wystarczających badań nad ich związkiem etiopatologicznym z zakażeniem HCV, zwłaszcza brakuje potwierdzonego działania leków przeciwwirusowych w niwelowaniu objawów tych chorób po eradykacji HCV. Najprawdopodobniej są one związane z działaniami niepożądanymi terapii przeciwwirusowej lub są skutkiem znacznie upośledzonej funkcji wątroby. Istnieje też cała grupa chorób nowotworowych i zapalnych (rak przełyku, prostaty, trzustki, odbytu, nabłonkowy rak skóry, rak trzonu macicy, rak z komórek Merkla, nowotwory głowy i szyi, łuszczycy, nieswoiste choroby zapalne jelit, fibromialgia), dla których nie można udowodnić prostego związku z zakażeniem HCV, jednak występują one z większą częstością u osób zakażonych HCV w porównaniu z osobami niezakażonymi [5, 6].

Na początku lat 90. XX wieku do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C został włączony po raz pierwszy interferon. W ciągu następnych lat modyfikowano czas terapii, stosowano schematy z rybawiryną, a także dzięki metodom inżynierii genetycznej uzyskano interferon pegylowany, który w połączeniu z rybawiryną był standardowym lecze-

niem przez ok. 15 lat. Duży przełom nastąpił w 2011 r., kiedy FDA zatwierdziło pierwszą generację nowych leków działających jako inhibitory białek replikacyjnych wirusa HCV [4]. Aktualnie stosowane leki (*direct acting antivirals* – DAAs) w ramach terapii bezinterferonowych ze względu na bardzo dużą skuteczność, krótszy czas leczenia i dobrą tolerancję pozwolą najprawdopodobniej na osiągnięcie całkowitej eradykacji HCV na świecie w ciągu ok. 15–20 najbliższych lat [1]. Dane związane z wpływem DAAs na eliminację objawów manifestacji pozawątrobowych zakażenia HCV są na razie zbyt skąpe, żeby jednoznacznie wypowiedzieć się o ich skuteczności, ale w większości przypadków osiągnięcie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (*sustained virological response* – SVR) wiąże się z remisją klinicznych objawów EHMs, które mają udowodniony związek z zakażeniem HCV [4]. Dlatego też eliminacja wirusa z organizmu jest ważnym postępowaniem leczniczym w przypadku EHMs związanymi z HCV. Leczenie objawowe należy zarezerwować dla sytuacji znacznego nasilenia dolegliwości związanych z EHMs oraz stanów zagrożenia życia, zawsze mając na uwadze usunięcie czynnika sprawczego, jakim jest HCV [4].

## MIESZANA KRIOGLOBULINEMIA

Mieszana krioglobulinemia (*mixed cryoglobulinemia* – MC) jest jedną z częstszych i najszerzej badanych manifestacji pozawątrobowych zakażenia HCV. Metaanaliza 102 badań przekrojowych przeprowadzona przez Younossiego i wsp. wykazała, że częstość występowania różnych postaci EHMs u pacjentów zakażonych HCV wynosi 30,1% (21,4–38,9%) i jest ok. 12 razy większa niż u osób niezakażonych HCV (1,9%). Częstość występowania objawowej MC przebiegającej w postaci zapalenia naczyń wynosi 4,9% u osób zakażonych HCV [3]. U ok. 90% pacjentów z MC wykrywa się przeciwciała anty-HCV lub są oni zakażeni HCV [7].

Mieszana krioglobulinemia jest zarówno autoimmunologicznym, jak i limfoproliferacyjnym schorzeniem związanym z obecnością krioglobulin, czyli kompleksów immunologicznych, które w temperaturze poniżej 37°C wytrącają się odwracalnie. Czynnikiem sprawczym MC związanej z zakażeniem HCV są trwale aktywowane limfocyty B produkujące przeciwciała. Uznaje się, że jest kilka elementów składających się na proces ciągłej aktywacji. Do najważniejszych należą: wiązanie białka E2-HCV z glikoproteiną CD81 na powierzchni limfocytów B, hamowanie apoptozy przez białka Bcl-2, stymulacja przez cytokinę BAFF (*B-cell activating factor*), bezpośredni wpływ HCV i stymulacja translokacji genetycznych, np. t(14;18) [4, 7]. Podobne mechanizmy leżą u podłoża rozwoju nowotworów układu limfatycznego i innych narządów



RYCINA 1. Zapalenie naczyń w przebiegu mieszanej kriglobulinemii

w przebiegu zakażenia HCV. Klinicznie łagodne schorzenie wiąże się u ok. 5–10% pacjentów z rozwojem chłoniaków nieziarniczych (ryzyko to jest ok. 35 razy większe niż w populacji ogólnej) [7].

Klasycznie kriglobulinemię dzieli się na 3 typy w zależności od rodzaju przeciwciał produkowanych przez limfocyty B. W typie I występują kompleksy immunologiczne złożone z monoklonalnych IgG lub IgM. W typie II, który jest najsilniej związany z zakażeniem HCV, pojawiają się mieszane kriglobuliny złożone z poliklonalnych IgG oraz monoklonalnych IgM, IgG lub IgA. W typie III stwierdza się poliklonalne IgG i IgM [4, 7]. Krążącym kriglobulinom towarzyszy także zwiększone stężenie czynnika reumatoidalnego (*rheumatoid factor* – RF) oraz zmniejszona aktywność składowej C4 dopełniacza [8].

Kliniczna ekspresja obecności krążących kriglobulin wynika z odkładania się kompleksów immunologicznych w drobnych i średnich naczyniach krwionośnych, co powoduje zapalenie naczyń (ryc. 1). Choroba dotyczy przede wszystkim skóry, stawów, nerek, ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, przewodu pokarmowego i serca [4]. Klasyczna triada objawów opisana po raz pierwszy w 1966 r. przez Meltzera i Franklina obejmuje płamicę, osłabienie oraz ból stawów [4, 7]. W 95% przypadków MC zajęta jest skóra, co objawia się płamicą, drobnymi wybroczynami (*petechiae*), a w bardziej poważnych przypadkach przewlekłymi owrzodzeniami. Występuje także objaw Raynauda i akrocyanozja (sinica obwodowa) [9]. Ból stawów zazwyczaj przebiega bez zapalenia stawu. Szczególnie często zajęte są bliższe stawy międzypaliczkowe (*proximal interphalangeal joint* – PIP), stawy śródrečno-paliczkowe (*metacarpophalangeal joint* – MCP) rąk oraz stawy kolanowe i biodrowe. Manifestacje nerkowe najczęściej wiążą się z obecnością białkomoczu i krwinkomoczu (wynik zwiększonej przepuszczalności bariery filtracyjnej kłębuszków nerkowych), rozwojem błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek, a także różnego stopnia niewydolnością narządu [7, 10]. Spośród dolegliwości neurologicznych pacjenci zwykle obserwują pareste-

zje, mrowienie, kłucie, palenie w stopach i rękach, co związane jest z obwodową, czuciową lub czuciowo-ruchową polineuropatią. Znacznie rzadziej zdarzają się przypadki wybiórczych mononeuropatii. Mieszana kriglobulinemia może przebiegać także jako zagrożające życiu, szybko postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek, niedokrwienie jelit oraz krwawienie do pęcherzyków płucnych [4]. Niestety również inne choroby, szczególnie reumatologiczne, takie jak zespół Sjögrena, reumatoidalne zapalenie stawów, dają obraz podobny do MC, a właściwa diagnoza wymaga wnikliwej analizy wyników badań i obrazu klinicznego [10].

Leczenie przyczynowe MC związanej z HCV jest możliwe dzięki zastosowaniu terapii złożonych z interferonu naturalnego i pegylowanego w połączeniu z rybawiryną, zwykle z jednoczesnym podawaniem glikokortykosteroidów (GKS) (obecnie jest to terapia historyczna), a ostatnio także dzięki nowym terapiom bezinterferonowym. Wykazano, że uzyskanie SVR wiązało się z remisją objawów MC i dlatego eradykacja zakażenia powinna być rozpatrywana jako leczenie pierwszego rzutu w postaciach MC o przebiegu lekkim i średnim [4, 7]. Niestety nawet eliminacja HCV nie wpływa na MC o ciężkim przebiegu i dotyczy to ok. 30% pacjentów. Najprawdopodobniej wiąże się to z naturalnym rozwojem choroby. W jej późnym etapie klonalna proliferacja limfocytów B uniezależnia się od czynnika sprawczego (HCV) i wchodzi na tor onkogenezy [4]. Ponadto pewne uszkodzenia w obrębie tkanek, np. w przebiegu zaawansowanej polineuropatii, są nieodwracalne, jeśli leczenie eradykacyjne zakażenia HCV nie zostało przeprowadzone wcześniej. Nowe DAAs stosowane w terapii MC są dobrze tolerowane, bezpieczne i ograniczają stosowanie tradycyjnych leków immunosupresyjnych u tych pacjentów [4, 8].

W poważnych przypadkach MC przebiegających z owrzodzeniami skórnymi, niedokrwieniem jelit, incydentami mózgowymi, a także z szybko pogarszającą się funkcją nerek stosuje się leczenie objawowe. Składają się na nie GKS stosowane krótko i w małych dawkach 0,1–0,5 mg/kg m.c./dobę lub w postaci pulsów 1–10 mg/kg m.c. w postaciach ostrych; leki immunosupresyjne, np. cyklofosfamid, azatiopryna; kolchicyna, która powoduje zmniejszenie produkcji immunoglobulin i stosowana jest w dawce 1 mg/dobę przez 6–48 miesięcy. Ważnym sposobem leczenia jest również zastosowanie leku biologicznego – rytuksymabu (RTX), chimerycznego przeciwciała monoklonalnego, swoistego wobec antygeny CD20 na limfocytach B, który powoduje zahamowanie ich funkcji. Powinno się go stosować przed terapią przeciwwirusową lub równoległe z tą terapią w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> p.c. raz w tygodniu przez 4 kolejne tygodnie. Niestety efekt działania RTX jest przemijający (od 3 do 12 miesięcy-

cy), ponieważ nie wpływa on na komórki macierzyste limfocytów. Inne metody terapeutyczne obejmują stosowanie diety ubogoantygenuowej (*low-antigen-content diet* – LAC), czyli diety z ograniczeniem spożywania produktów mlecznych, jajek, ryb, większości rodzajów mięsa, alkoholu, pomidorów oraz dodatku konserwantów, a także aferezę w celu eliminacji liczby oraz modyfikacji krążących we krwi kompleksów immunologicznych [4, 7].

## CHŁONIAKI NIEZIARNICZE

Metaanaliza przeprowadzona przez Younossiego dowodzi, że ryzyko wystąpienia B-komórkowych chłoniaków nieziarniczych (*B-cell non-Hodgkin's lymphoma* – B-NHL) jest o 60% wyższe u osób zakażonych HCV w porównaniu z osobami niezakażonymi [3]. Potwierdzają to także inne badania – według Reau i wsp. częstość występowania B-NHL u osób zakażonych HCV wynosi 1,1% i jest 2,33 razy większa niż u osób niezakażonych [5]. Około 90% pacjentów z NHL i krążącymi krioglobulinami ma wykrywalną wirusmię HCV [7]. Związek z zakażeniem potwierdza także obserwacja znacznie zmniejszonego ryzyka zachorowania na chłoniaki po uzyskaniu SVR u pacjentów leczonych przeciwwirusowo [4]. Niektóre opracowania porównują nawet wpływ HCV na rozwój chłoniaków strefy brzeżnej z podobnym mechanizmem działania bakterii *Helicobacter pylori* na rozwój chłoniaka żołądka typu MALT (*mucosa associated lymphoid tissue lymphoma*) [2, 11].

Chłoniak jest kolejnym etapem w procesie klonalnej ekspansji limfocytów B, spowodowanej wieloma czynnikami związanymi bezpośrednio i pośrednio z aktywnością HCV – opisanymi już wcześniej. W przypadku długotrwałej stymulacji limfocytów B wraz z nakładającymi się genetycznymi aberracjami i czynnikami epigenetycznymi następuje stopniowe uniezależnienie proliferacji limfocytów od czynnika sprawczego, jakim jest pierwotne zakażenie HCV [4]. Głównymi zmianami genetycznymi w DNA limfocytów B stymulowanymi przez wirusa są translokacja t(14;18), prowadząca do aktywacji onkogenu Bcl-2 o działaniu antyapoptotycznym, delecja fragmentu telomerowego 1p36.3 i zwiększona ekspresja białka Ki-67 [4, 10]. Jest to otwarta droga do rozwoju chłoniaków nieziarniczych. Należy jednak pamiętać, że 2/3 chłoniaków związanych z zakażeniem HCV jest mało agresywnych [7, 12]. Najczęściej w tym przypadku opisuje się chłoniaka limfoplazmatycznego (makroglobulinemia Waldenströma), chłoniaka strefy brzeżnej (*marginal zone lymphoma* – MZL), zwłaszcza śledzionowego (*splenic marginal zone lymphoma* – SMZL) i węzłowego (*nodal marginal zone lympho-*

*ma* – NMZL), a także rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (*diffuse large B-cell lymphoma* – DLBCL) i chłoniaka MALT [7, 11, 12]. Szczególnym rodzajem zaburzeń limfoproliferacyjnych, również opisywanym w przypadku zakażenia HCV, jest gammapatia monoklonalna, która przebiega z produkcją przeciwciał IgMκ. Występuje u ok. 10% pacjentów zakażonych HCV, niechorujących na MC. W jej przypadku istnieje ryzyko progresji do szpiczaka mnogiego [7, 12].

W świetle aktualnej wiedzy naukowej, a także na podstawie wytycznych towarzystw hematologicznych i hepatologicznych, terapia przeciwwirusowa powinna być rozważona jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku chłoniaków o niskim stopniu złośliwości (*low grade*) związanych z zakażeniem HCV [4]. W chłoniakach bardziej agresywnych (*intermediate, high grade lymphoma*) zalecanym sposobem postępowania jest wyjściowa immunochemioterapia wg schematu R-CHOP (RTX, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) z następczym leczeniem przeciwwirusowym, aktualnie opartym na DAAs. Należy jednak pamiętać, że użycie RTX u tych pacjentów może indukować uszkodzenie mięszu wątroby. U blisko 25% pacjentów leczonych tym preparatem, którzy przed rozpoczęciem terapii mieli stwierdzone zaburzenie czynności wątroby, konieczne było przerwanie leczenia ze względu na hepatotoksyczność lub progresję choroby [12]. Ponadto stosowanie RTX wiąże się z ryzykiem nasilenia replikacji HCV, szczególnie u pacjentów z towarzyszącym zakażeniem HBV i HIV [11, 12]. W dobie nowych terapii bezinterferonowych należy zawsze oszacować możliwość wystąpienia interakcji lekowych [4].

## CHOROBY NEREK

Związek zakażenia HCV z rozwojem i progresją już istniejącej przewlekłej choroby nerek wydaje się niepodważalny. W porównaniu z osobami niezakażonymi osoby zakażone HCV mają o ok. 26% większe ryzyko progresji choroby nerek [3]. U ok. 10% tych osób wystąpi co najmniej jedno z następujących schorzeń: błoniasto-rozplemowe zapalenie kłębuszków nerkowych (*membranoproliferative glomerulonephritis* – MPGN), zespół nercycowy, przewlekła choroba nerek [5]. Ponadto obserwuje się ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych oraz proliferacyjne i włóknikowe zapalenie kłębuszków [11]. Najczęstszą manifestacją nerkową, która wiąże się z obecnością krążących krioglobulin, jest typ I błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek. Znacznie rzadziej opisywano przypadki MPGN bez towarzyszących krioglobulin [4, 10]. Dlatego też wytyczne KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*)

z 2008 r. zalecają wykonanie testu w kierunku zakażenia HCV u każdego pacjenta z przewlekłą chorobą nerek. Te same wytyczne mówią, że u osób z błoniasto-rozplemowym kłębuszkowym zapaleniem nerek i z towarzyszącą MC rozważanym leczeniem pierwszego rzutu powinna być terapia przeciwwirusowa [4, 10]. W przypadku stosowania rybawiryny należy zwracać szczególną uwagę na monitorowanie morfologii krwi ze względu na wzmożone ryzyko wystąpienia niedokrwistości. Nie zaleca się jej stosowania w przypadku wartości szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) poniżej 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [10]. Nowe terapie DAAs wydają się bezpieczne i dobrze tolerowane, powinny być preferowane w leczeniu przeciwwirusowym u pacjentów z chorobą nerek [4]. Podstawową terapią w większości przypadków przebiegających z szybko postępującym pogorszeniem funkcji nerek jest leczenie immunosupresyjne. Stosuje się głównie cyklofosfamid w dawce 1,5–2 mg/kg m.c./dobę doustnie przez 3 miesiące w połączeniu z GKS w dawce 0,5–1 mg/kg m.c./dobę przez miesiąc, a następnie 2,5–5 mg tygodniowo. Spośród innych metod terapeutycznych zastosowanie znalazły plazmafereza, stosowana przede wszystkim w bardzo szybko postępującym kłębuszkowym zapaleniu nerek, oraz terapia biologiczna RTX [4, 13].

## ZABURZENIA NEUROPSYCHIATRYCZNE

Wykazano, że zakażenie HCV ma związek z szeregiem chorób neuropsychiatrycznych, w tym z zaburzeniami nastroju, depresją, zaburzeniami funkcji poznawczych, zespołem przewlekłego zmęczenia i zaburzeniami snu [4, 10]. Wspomina się także o procesach demielinizacyjnych, zaburzeniach naczyniowych i zapaleniu mózgu związanym z HCV [14]. Stwierdzono, że depresja u osób zakażonych HCV występuje z częstością 24,5% i jej ryzyko jest 2,3 razy większe niż u osób niezakażonych [3]. Zaburzenia snu oraz przewlekłe zmęczenie występują u blisko 60% osób zakażonych [4].

Wpływ zakażenia HCV na ośrodkowy układ nerwowy jest złożony ze względu na zdolność przenikania wirusa przez barierę krew–mózg wskutek zakażenia komórek endotelialnych występujących w ścianach drobnych naczyń mózgowych. Są to jedyne komórki w układzie nerwowym, które mają receptory wiążące HCV – CD81 [4, 14].

W trakcie już niestosowanych terapii opartych na interferonie opisywano duży odsetek występowania zaburzeń nastroju u pacjentów, co wymagało dodatkowego leczenia antydepresantami, przede wszystkim selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI)

lub benzodiazepinami. W dobie nowoczesnych terapii bezinterferonowych podobne zaburzenia są także obserwowane, ale w znacznie mniejszym stopniu [4]. Należy jednak zwrócić uwagę na liczne interakcje farmakokinetyczne w trakcie jednoczesnego stosowania DAAs i leków psychiatrycznych [4]. Leczenie przeciwwirusowe powinno być rozważone jako terapia pierwszego rzutu w przypadkach naczyniowych i demielinizacyjnych schorzeń neurologicznych o łagodniejszym przebiegu, szczególnie tych, które wiążą się z krioglobulinemią. Uzyskanie w tej sytuacji SVR umożliwi wycofanie się objawów neuropsychiatrycznych [14].

## ZABURZENIA DERMATOLOGICZNE

Przewlekłe zakażenie HCV jest związane także z występowaniem manifestacji skórnych, takich jak porfiria skórna późna (łac. *porfiria cutanea tarda* – PCT) oraz liszaj płaski (łac. *lichen planus* – LP). Objawy skórne występują także w MC, w której wypukła plamica jest najczęstszym objawem należącym do klasycznej triady [15]. Ryzyko wystąpienia PCT u pacjentów zakażonych HCV jest ponad 8,5 razy większe niż u osób niezakażonych, podobnie ryzyko wystąpienia LP jest ponad 2-krotnie większe. Należy jednak pamiętać, że te schorzenia obiektywnie nie są zbyt częste, występują u ok. 1% osób zakażonych [3, 5]. Związek innych chorób dermatologicznych z przewlekłym zakażeniem HCV jest dyskusyjny. Część analiz wskazuje na 1,5-krotnie zwiększone ryzyko wystąpienia łuszczycy u osób z HCV [5, 16], z kolei inne dane wykluczają taki związek [17].

Wpływ HCV na rozwój porfirii jest prawdopodobnie pośredni, związany z nadprodukcją reaktywnych form tlenu, które w wątrobie powodują rozregulowanie funkcjonowania hepcydyny, co skutkuje przeładowaniem żelazem [6, 15]. Z tego wynika obserwacja, że w leczeniu objawowym najskuteczniejsze działanie mają upusty krwi, stosowanie leków przeciwmalarycznych – hydroksychlorochina, a także ochrona przed słońcem [4]. Wpływ terapii przeciwwirusowych jest dyskusyjny, jednak eliminacja HCV skutkuje zmniejszeniem nasilenia objawów. Nowe terapie DAAs są znacznie bezpieczniejsze niż stare, oparte na interferonie i rybawirynie, która wywoływała hemolizę u części pacjentów, a więc nasilała objawy porfirii. Należy unikać leków, które powodują nadwrażliwość na światło słoneczne (np. simeprewir) [15, 18].

Liszaj płaski jest drugim schorzeniem dermatologicznym bardzo często związanym z zakażeniem HCV. Występuje u mniej niż 2% osób zakażonych tym wirusem, ale i tak pojawia się ponad 2-krotnie częściej niż u osób niezakażonych [3, 15]. Spośród osób chorujących na LP 27% ma wykrywalne przeciwciała anty-

-HCV [7]. Dużą rolę przypisuje się także predyspozycji genetycznej osoby zakażonej (polimorfizm w genie NRP2, IGFBP4 i HLA DR/DQ) oraz genotypowi wirusa (1b, 4) [19, 20].

Jest to przewlekła choroba skóry oraz błon śluzowych, w której wykwitem pierwotnym są wieloboczne błyszczące grudki o barwie sinofiołkowej lub czerwonej. Zmiany są swędzące i wskutek drapania mogą układać się liniźnie (objaw Koebnera) [16]. Najczęściej opisywaną formą LP u chorych zakażonych HCV jest liszaj błony śluzowej jamy ustnej [4, 15]. Charakteryzuje się obecnością wykwitów w kształcie liścia paproci na błonie śluzowej wewnętrznej powierzchni policzków na linii zgryzu zębów, rzadziej na języku lub czerwieni wargowej [21]. Inne, rzadziej opisywane postaci to liszaj zanikowy, pęcherzowy, mieszkowy i brodawkowy. Należy wspomnieć również o zmianach występujących w okolicach anogenitalnych, charakterystycznych defektach w obrębie paznokci (podłużne bruzdy) i zajęciu przełyku (blizny i zwężenie przełyku) [16].

Związek z zakażeniem HCV jest najprawdopodobniej pośredni i opiera się na aktywacji limfocytów T CD8+ skierowanych przeciwko keratynocytom [4, 15].

Leczenie objawowe jest pierwszym wyborem w przypadku LP związanego z zakażeniem HCV. W przypadkach wymagających terapii stosuje się GKS, retinoidy, cyklosporynę oraz metotreksat podawane zarówno ogólnoustrojowo, jak i miejscowo na zmiany [4]. Leczenie anty-HCV nie wpływa na częstość występowania LP u osób zakażonych HCV [21].

## ZABURZENIA ENDOKRYNOLOGICZNE

Cukrzyca typu 2 oraz towarzysząca jej insulinooporność są najczęściej stwierdzanymi manifestacjami pozawątrobowymi zakażenia HCV [22]. Metaanaliza przeprowadzona przez Younossiego i wsp. wskazuje, że cukrzyca typu 2 występuje u 15% osób zakażonych HCV i jest ponad 1,5-krotnie częstsza w tej grupie niż u osób niezakażonych [3]. Inne dane epidemiologiczne wspominają nawet o 20-procentowym występowaniu cukrzycy u osób zakażonych HCV [5]. Okazuje się, że HCV jest niezależnym czynnikiem, obok marskości wątroby, który predysponuje do rozwoju insulinooporności oraz cukrzycy typu 2 [10, 23]. Jednocześnie zaburzony metabolizm glukozy w organizmie powoduje także szybszą progresję marskości wątroby, rozwój raka wątrobowokomórkowego oraz ogranicza skuteczność stosowanej terapii przeciwwirusowej, najprawdopodobniej wskutek zaburzonej równowagi cytokinowej i zwiększonej aktywności TNF [23, 24].

U podłoża rozwoju insulinooporności oraz cukrzycy typu 2 leży kilka mechanizmów związanych z działaniem HCV. Powoduje on uszkodzenie mięjszu

wątroby, co przekłada się na rozwój stłuszczenia naczyniowego i wątrobowej insulinooporności, a także hiperinsulinemii obwodowej wskutek ograniczonej możliwości wychwytywania insuliny z krwi wrotnej przez wątrobę. Jednocześnie zakażenie skutkuje zwiększoną produkcją cytokin prozapalnych, do których należą przede wszystkim TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, co zaburza szlaki sygnałowe insuliny na drodze aktywacji białek SOCS-1 (*suppressor of cytokine signaling 1*) i SOCS-3 [10]. Do tych wszystkich elementów dokładają się jeszcze czynniki związane ze stylem życia osoby zakażonej (dieta, otyłość) oraz uwarunkowania genetyczne. Podsumowując – u osoby predysponowanej, zakażonej HCV znacznie łatwiej dochodzi do rozwoju insulinooporności i cukrzycy typu 2, a także powikłań naczyniowych i uszkodzenia nerek, które są wtórne zarówno do cukrzycy, jak i zakażenia HCV [24].

Leczenie przeciwwirusowe okazało się skuteczne w redukcji częstości występowania insulinooporności oraz cukrzycy typu 2 [24]. Wykazano zmniejszone ryzyko rozwoju powikłań naczyniowych w przebiegu tych zaburzeń metabolicznych u osób leczonych przeciwwirusowo – końcowego stadium niewydolności nerek (o 84%), udaru niedokrwinnego (o 47%) oraz ostrych zespołów wieńcowych (o 36%) [25]. Tylko jedno z retrospektywnych badań nie wykazało zmniejszenia ryzyka rozwoju cukrzycy. Było ono jednak przeprowadzone w małej grupie pacjentów, wyłącznie z genotypem 1 i 2 wirusa [26]. Terapie oparte na interferonie oraz leczenie bezinterferonowe pozwalają osiągnąć lepszą kontrolę glikemii [4].

Zaburzenia funkcji tarczycy, najczęściej w postaci chorób autoimmunizacyjnych (choroba Hashimoto, choroba Gravesa-Basedowa), są drugą grupą zaburzeń endokrynologicznych związanych z zakażeniem HCV [22]. Występują u ok. 10% osób zakażonych HCV, zwykle jako niedoczynność (u ok. 3% pacjentów) [27]. W innych pracach wykazano, że zaburzenia gospodarki hormonalnej tarczycy pojawiają się nawet u 30% zakażonych osób [4].

Wpływ HCV na tarczycę jest wiązany zarówno z jego bezpośrednim działaniem i zdolnością do replikacji w komórkach tarczycy, jak i z działaniem pośrednim poprzez stymulację limfocytów T do produkcji cytokin prozapalnych oraz limfocytów B do produkcji autoprzeciwciał [27]. Proces autoimmunizacyjny jest spowodowany najprawdopodobniej mimikrą immunologiczną, czyli podobieństwem pomiędzy białkami wirusa i białkami występującymi w tarczycy. Szczególnie duża homologia dotyczy pięciu białek związanych z komórkami tarczycy: tyreoglobuliny (TG), peroksydazy tarczycowej (TPO), receptora dla TSH (TSHR), transportera sodowo-jodowego (NIS) i pendryny [26]. Obecność autoprzeciwciał przeciwko tym białkom jest

większa u osób zakażonych HCV [4]. Wykazano także większe ryzyko zachorowania na raka brodawkowatego tarczycy u osób z przewlekłym zakażeniem HCV, jednak nie we wszystkich badaniach taka zależność była wyraźna [4, 5].

W trakcie stosowanych aktualnie terapii bezinterferonowych ryzyko wystąpienia polekowych zaburzeń funkcji tarczycy jest znacznie mniejsze niż w przeszłości, kiedy stosowano interferon [27]. Możliwe są natomiast interakcje DAAs (daklataswir, ombitaswir, paritaprewir, dazabuwir) z lewotyroksyną (stosowaną w przypadku niedoboru hormonów tarczycy), co wymaga dostosowania dawek lewotyroksyny do stężenia monitorowanego w trakcie terapii TSH, a najlepiej zastosowania schematu, który nie daje takich interakcji [4, 28].

## ZABURZENIA REUMATOLOGICZNE

Diagnostyka reumatologiczna u osób zakażonych HCV stwarza duże trudności ze względu na stymulowaną przez wirusa produkcję autoantyprzeciwciał w mechanizmie ciągłej poliklonalnej aktywacji limfocytów B (opisaną wcześniej). U osób zakażonych HCV najczęściej są obecne krioglobuliny (50–60%), RF (40%), rzadziej przeciwciała przeciwjądrowe (20–35%), antykardiolipinowe (10–15%), przeciwtarczycowe (10%), natomiast najrzadziej przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim (ok. 7%) [29, 30]. Głównymi manifestacjami pozawątrobowymi zakażenia HCV związanymi ze schorzeniami reumatologicznymi są ból mięśni i stawów (mialgia i artralgia), które najczęściej są zależne od MC, oraz zespół Sjögrena. Częstość występowania objawów stawowych i zespołu suchości u osób zakażonych HCV jest ponad 2-krotnie większa niż u osób niezakażonych [3].

W przypadku zakażenia HCV obserwuje się zwykle artralgię bez zapalenia stawów. Jest ona opisywana u 6–20% zakażonych, natomiast zapalenie stawów u znacznie mniejszego odsetka chorych (ok. 4–5%). Wśród pacjentów z krążącymi krioglobulinami ból stawów jest obecny nawet u 40–80% [4, 30]. Zapalenie stawów u osób zakażonych HCV ma zwykle charakter wielostawowy, symetryczny i dotyczy stawów rąk, stawów kolanowych, skokowych i kręgosłupa. Często w obrazie klinicznym upodabnia się do reumatoidalnego zapalenia stawów, jednak bez towarzyszącej erozji powierzchni stawowych i deformacji stawów. W różnicowaniu pomocne jest oznaczanie przeciwciał przeciwko cyklicznym cytrulinowanym peptydom (anty-CCP), które w przypadku zakażenia HCV występują bardzo rzadko [6, 28]. Oznaczanie czynnika reumatoidalnego może natomiast prowadzić do błędnego rozpoznania reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), ponieważ występuje on u 40% zakażonych HCV [30].

Blisko 10–30% osób zakażonych HCV odczuwa dolegliwości związane z suchością jamy ustnej lub oczu. Znacznie mniej, bo ok. 5%, ma zdefiniowany przez obecność specyficznych przeciwciał (anty-SSA i anty-SSB) oraz zmian histologicznych zespół Sjögrena [4, 30]. Występuje on ponad 2-krotnie (2,29 razy) częściej u osób zakażonych HCV [3]. Diagnostyka różnicowa obu zespołów często jest trudna. W zespole suchości związanym z zakażeniem HCV zwykle występują także przeciwciała przeciwjądrowe i czynnik reumatoidalny, pacjenci są w starszym wieku i obecne są dodatkowe patologie, takie jak zapalenie naczyń w przebiegu MC i obwodowa neuropatia [30].

W przeciwieństwie do poprzednio stosowanych terapii opartych na interferonie, nowe terapie bezinterferonowe są znacznie lepiej tolerowane i powinny być preferowane w tej grupie chorych. W leczeniu stosuje się ponadto leki biologiczne anty-TNF, hydroksychlorochinę, metotreksat, leflunomid oraz małe dawki GKS i RTX [4, 30].

## ZABURZENIA W UKŁADZIE SERCOWO-NACZYNIOWYM

Ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych (choroba niedokrwienna serca, miażdżycza tętnic szyjnych) u chorych zakażonych HCV jest 1,2-krotnie większe niż u osób niezakażonych; podobnie ryzyko rozwoju udaru niedokrwiennego (1,35-krotnie wyższe) [31]. Wpływ HCV na rozwój powikłań naczyniowych jest wielotorowy. Wiąże się z zaburzeniami w gospodarce węglowodanowej z rozwojem insulinooporności i cukrzycy typu 2, podwyższoną aktywnością zapalną organizmu ze zwiększoną produkcją proaterogennych cytokin, rozwojem stłuszczenia wątroby, obecnością krążących autoantyprzeciwciał i poliklonalną aktywacją limfocytów [32, 33]. Wykazano również obecność materiału genetycznego HCV w blaszce miażdżycowej, co może wskazywać na bezpośredni wpływ wirusa na powstawianie takich zmian, jednak nie potwierdzono tego w innych badaniach [34].

Leczenie przeciwwirusowe ze względu na dużą skuteczność pozwalają znacznie ograniczyć ryzyko rozwoju objawów w układzie sercowo-naczyniowym. Stwierdzono, że uzyskanie SVR wiąże się bezpośrednio z ograniczeniem ryzyka wystąpienia poszczególnych nieprawidłowości metabolicznych, co z kolei pośrednio wpływa na ograniczenie ryzyka sercowo-naczyniowego [32, 33].

## POZOSTAŁE SCHORZENIA

W piśmiennictwie opisywanych jest znacznie więcej schorzeń, które mogą mieć związek z zakażeniem

HCV, jednak aktualnie dostępne dane dotyczące etiopatogenezy są zbyt skąpe. Dotyczy to celiakii, łuszczycy, nieswoistych chorób zapalnych jelit, niektórych chorób nowotworowych (raka prostaty i przełyku oraz nowotworów głowy i szyi), choroby Parkinsona, fibromialgii, choroby refluksowej przełyku, zespołu jelita drażliwego, zapalenia rogówki (wrzód Moorena), zwłóknienia płuc, immunologicznej płamicy małopłytkowej, zespołu antyfosfolipidowego i tocznia rumieniowatego układu [4, 5, 35].

## PODSUMOWANIE

Zakażenie HCV nie ogranicza się wyłącznie do wątroby. Pewne specyficzne dla tego wirusa działania w organizmie są podłożem różnych manifestacji pozawątrobowych. Przykładowo limfotropizm i stała aktywacja limfocytów B wiąże się z rozwojem MC, chłoniaków nieziarniczych, gammadopatii monoklonalnych oraz części chorób autoimmunizacyjnych. Zdolność wirusa do replikacji nie tylko w hepatocytach, lecz też w komórkach ośrodkowego układu nerwowego i tarczycy implikuje rozwój zróżnicowanych objawów, które nie zawsze są od razu związane z zakażeniem HCV. Dlatego należy poszukiwać śladów zakażenia u osób z opisanymi wyżej manifestacjami, zwłaszcza że u 30–70% pacjentów z HCV występuje co najmniej jedna z manifestacji pozawątrobowych [5, 36]. Wytyczne terapeutyczne wskazują na konieczność leczenia zakażenia HCV, nawet jeśli jest tylko czynnikiem wyzwalającym jakieś schorzenie. Leczenie tylko objawowe, nieukierunkowane na eradykację zakażenia HCV lub włączane na późnym etapie choroby, kiedy postępują już zmiany niezależne od wirusa, przynosi znacznie gorsze efekty i jest bardziej kosztowne. Dlatego tak istotne jest spojrzenie na zakażenie HCV jak na chorobę ogólnoustrojową, która angażuje lekarzy wielu specjalności.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## PIŚMIENICTWO

- Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 61 (1 Suppl): S45-57.
- Soriano V, Labarga P, Fernandez-Montero J, et al. Hepatitis C cure with antiviral therapy – benefits beyond the liver. *Antiviral Ther* 2016; 21: 1-8.
- Younossi Z, Park H, Henry L, et al. Extrahepatic manifestations of hepatitis C: a meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. *Gastroenterology* 2016; 150: 1599-608.
- Zignego A, Ramos-Casals M, Ferri C, et al. International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statement. *Autoimm Rev* 2017; 16: 523-41.
- Reau N, Vekeman F, Wu E, et al. Prevalence and economic burden of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus are underestimated but can be improved with therapy. *Hepatol Commun* 2017; 1: 439-52.
- Mahale P, Torres HA, Kramer JR, et al. Hepatitis C virus infection and the risk of cancer among elderly US adults: a registry-based case-control study. *Cancer* 2017; 123: 1202-11.
- Viganò M, Colombo M. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus. *Gastroenterol Clin N Am* 2015; 44: 775-91.
- Bonacci M, Lens S, Londoño MC, et al. Virologic, clinical, and immune response outcomes of patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia treated with direct-acting antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 575-83.
- Dammacco F, Sansonno D, Piccoli C, et al. The cryoglobulins: an overview. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 628-38.
- Jacobson I, Cacoub P, Maso L, et al. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 1017-29.
- Mihailä R. Hepatitis C virus-associated B cell non-Hodgkin's lymphoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 6214-23.
- Pozzato G, Mazzaro C, Dal Maso L, et al. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: meta-analysis of epidemiology data and therapy options. *World J Hepatol* 2016; 8: 107-16.
- Pawelczyk A. Konsekwencje pozawątrobowe zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV). *Postepy Hig Med Dosw* 2016; 70: 349-59.
- Mathew S, Faheem M, Ibrahim S, et al. Hepatitis C virus and neurological damage. *World J Hepatol* 2016; 8: 545-56.
- Sayiner M, Golabi P, Farhat F, et al. Dermatologic manifestations of chronic hepatitis C infection. *Clin Liver Dis* 2017; 21: 555-64.
- Kanazawa K, Aikawa T, Tsuda F, et al. Hepatitis C virus infection in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1391-2.
- Kanada KN, Schupp CW, Armstrong AW. Association between psoriasis and viral infections in the United States: focusing on hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 1312-6.
- 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.
- Nagao Y, Nishida N, Toyo-Oka L, et al. Genome-wide association study identifies risk variants for lichen planus in patients with hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 937-44.
- Halawani M. Hepatitis C virus genotypes among patients with lichen planus in the Kingdom of Saudi Arabia. *Int J Dermatol* 2014; 53: 171-7.
- Sulka A, Simon K, Piszko P. Oral lichen planus in patients with chronic hepatitis C – one year of observation. *Dent Med Probl* 2003; 40: 233-7.
- Piszko P, Fleischer K, Simon K, Serafinska S. Endocrine disorders in HCV infection. *Przegl Epidemiol* 2006; 60: 707-14.
- Romero-Gómez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005; 128: 636-41.
- 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.
- Hsu YC, Lin JT, Ho HJ, et al. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. *Hepatology* 2014; 59: 1293-302.
- Giordanino C, Bugianesi E, Smedile A. Incidence of type 2 diabetes mellitus and glucose abnormalities in patients with

- chronic hepatitis C infection by response to treatment: result of a cohort study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2481-7.
27. Pastore F, Martocchia A, Stefanelli M, et al. Hepatitis C virus infection and thyroid autoimmune disorders: a model of interactions between the host and the environment. *World J Hepatol* 2016; 8: 83-91.
  28. Honer Zu Siederdisen C, Maasoumy B, Marra F, et al. Drug-drug interactions with novel all oral interferon-free antiviral agents in a large real-world cohort. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 561-7.
  29. Keppeke G, Calise S, Chan E, et al. Anti-rods/rings autoantibody generation in hepatitis C patients during interferon-alpha/ribavirin therapy. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1966-74.
  30. Cacoub P, Comarmond C, Desbois A, et al. Rheumatologic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2017; 21: 455-64.
  31. Petta S, Maida M, Macaluso FS, et al. Hepatitis C virus infection is associated with increased cardiovascular mortality: a meta-analysis of observational studies. *Gastroenterology* 2016; 150: 145-55.
  32. Goossens N, Negro F. Cardiovascular manifestations of hepatitis C virus. *Clin Liver Dis* 2017; 21: 465-73.
  33. Wong R, Gish R. Metabolic manifestations and complications associated with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 5: 293-8.
  34. Boddi M, Abbate R, Chellini B, et al. Hepatitis C virus RNA localization in human carotid plaques. *J Clin Virol* 2010; 47: 72-5.
  35. Aaltonen V, Alavesä M, Pirilä L, et al. Case report: bilateral Mooren ulcer in association with hepatitis C. *BMC Ophthalmol* 2017; 17: 239.
  36. Zignego AL, Craxi A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 611-36.



## PRACA POGLĄDOWA

# Manifestacje pozawątrobowe zakażenia HBV – patogeneza, epidemiologia i leczenie

## Extrahepatic manifestations of HBV infection – pathogenesis, epidemiology and treatment

Justyna Janocha-Litwin<sup>1,2</sup>, Aleksander Zińczuk<sup>1</sup>,  
Marcin Czarnecki<sup>1,3</sup>, Krzysztof Simon<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Oddział Chorób Zakaźnych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu

<sup>2</sup> Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>3</sup> Klinika Chorób Zakaźnych i Nabytych Niedoborów Odporności, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

**ADRES DO KORESPONDENCJI:** Justyna Janocha-Litwin, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław, e-mail: justynajanocha@o2.pl

### STRESZCZENIE

Liczbę osób zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) aktywnie replikujących wirus ocenia się na 350–400 mln, a osób z utajonym zakażeniem HBV na około 2 mld. Prewalencja jest największa w krajach rozwijających się kontynentu afrykańskiego i azjatyckiego. Oprócz najważniejszych problemów klinicznych, jakimi są powikłania wątrobowe przewlekłego zakażenia HBV, takie jak marskość wątroby, nadciśnienie wrotne czy rak wątrobowokomórkowy, istotne i coraz częściej rozpoznawane przez klinicystów są różnego rodzaju objawy i dolegliwości obejmujące inne narządy, tzw. manifestacje pozawątrobowe. Szacuje się, że mogą one występować nawet u 20% zakażonych HBV. Niestety istnieje wiele rozbieżnych opinii dotyczących uznania danego schorzenia za manifestację pozawątrobową HBV. W poniższej pracy opisano i zebrano najważniejsze schorzenia związane z wirusem HBV.

**SŁOWA KLUCZOWE:** HBsAg, manifestacje pozawątrobowe, kłębuszkowe zapalenie nerek, mieszana krioglobulinemia, guzkowe zapalenie tętnic.

### ABSTRACT

The pandemic of chronic HBs antigenemia covers approximately 350–400 million peoples worldwide. Prevalence is the highest in the developing countries of the African or Asian continent. In addition to the extremely important problems of hepatic complications of chronic HBV infection, such as liver cirrhosis, the development of portal hypertension or hepatocellular carcinoma, various types of symptoms including other organs are called extrahepatic manifestations. It is estimated that up to 20% of patients may present these manifestations. Unfortunately, there are many diverging opinions regarding the recognition of a given disease as extrahepatic manifestation associated with HBV. The following paper describes and collects the most important diseases most associated with HBV.

**KEY WORDS:** HBsAg, extrahepatic manifestations, glomerulonephritis, mixed cryoglobulinemia, polyarteritis nodosa.

### NEFROPATIE ZWIĄZANE Z ZAKAŻENIEM WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B (TAB. 1)

Powiązanie między wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) a chorobami nerek odkrył w 1974 r. Witold Brzosko wraz ze współautorami. Potwierdził on obecność przeciwciał przeciwko

antygenowi rdzeniowemu anti-HBc u 34,6% (18 z 52) pacjentów z różnego rodzaju chorobami kłębuszków nerkowych [1]. Rozpowszechnienie HBV-zależnych kłębuszkowych zapaleń nerek (KZN; *glomerulonephritis*) wśród osób zakażonych HBV wynosi między 0,1% a 25% (3–5%). Ocena rozpowszechnienia nefropatii HBV-zależnych jest wyjątkowo trudna z kilku przyczyn. Z jednej strony wielu pacjentów ze schorzeniem

**TABELA 1.** Nerkowe manifestacje związane z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)

nefropatia błoniasta ( <i>membranous nephropathy, membranous glomerulonephritis</i> – MGN)
błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek ( <i>membranoproliferative glomerulonephritis</i> – MPGN)
mezangialno-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek ( <i>mesangial proliferative glomerulonephritis</i> )
nefropatia IgA ( <i>IgA nephropathy</i> – IgAN)
kłębuszkowe zapalenie nerek z półksiężycami ( <i>crescentic glomerulonephritis</i> )
ogniskowo szklawiczące kłębuszkowe zapalenie nerek ( <i>focal segmental glomerulosclerosis</i> – FSGS)
zespół nerczycowy na podłożu zmian minimalnych ( <i>minimal change nephrotic syndrome</i> – MCNS, <i>minimal change disease</i> – MCD)

nerek ma antygen powierzchniowy (HBsAg) w surowicy, ale tylko u części z nich stwierdza się obecność HBsAg w nerkach, a z drugiej strony osoby zakażone HBV mogą mieć depozyty kompleksów immunologicznych HBsAg-antyHBs w nerkach przy braku jawnej klinicznie choroby nerek. Rozpowszechnienie zakażenia HBV na świecie jest bardzo zróżnicowane, co również wpływa na ocenę skali występowania HBV-zależnych KZN.

Patomechanizm wiąże się z odkładaniem się kompleksów immunologicznych (HBsAg-anty-HBs lub HBeAg-anty-HBe) w błonie podstawnej kłębuszków lub antygenów (HBsAg, HBeAg) w ścianie kapilar lub mezangium kłębuszków nerkowych. Dodatkowo efekt cytotatyczny wirusa może mieć również znaczenie w rozwoju choroby nerek.

Rozpoznanie polega na wykluczeniu innych przyczyn KZN i potwierdzeniu obecności choć jednego antygeny HBV w tkance nerkowej oraz we krwi.

Nefropatia błoniasta (*membranous nephropathy; membranous glomerulonephritis* – MGN) i błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek (*membranoproliferative glomerulonephritis* – MPGN) to najczęstsze nefropatie związane z HBV. Nefropatię błoniastą najczęściej obserwuje się u dzieci, szczególnie płci męskiej, na endemicznych obszarach występowania HBV na świecie, a MPGN u dorosłych.

U dzieci nefropatie związane z HBV zwykle mają charakter samoograniczający się, ze sporadyczną progresją do niewydolności nerek. U osób dorosłych naturalny przebieg choroby bywa bardziej agresywny, stopniowo może ona prowadzić do niewydolności nerek (u 30%, z czego 10% będzie wymagać dializoterapii).

Klinicznie nefropatie związane z HBV mają postać zespołu nerczycowego (najczęściej), upośledzenia czynności nerek, nadciśnienia, przewlekłej niewydol-

ności nerek, a w przypadkach bezobjawowych jest jedynie białkomoczem i/lub krwinkomoczem.

Potwierdzeniem związku choroby nerek z HBV jest redukcja objawów klinicznych i/lub laboratoryjnych nefropatii po skutecznym leczeniu zakażenia HBV.

Podstawowe znaczenie w terapii HBV-zależnych KZN ma leczenie przeciwwirusowe. Glikokortykosteroidy (GKS) są nieskuteczne, a efekty terapeutyczne są przejściowe lub niepełne, ponadto leczenie immunosupresyjne może prowadzić do zaostrzenia zakażenia HBV (poprzez nasilenie replikacji wirusa), uszkodzenia wątroby i pogorszenia choroby nerek. Zheng i wsp. uważają, że GKS mogą być stosowane maksymalnie przez 6 miesięcy jednocześnie z leczeniem przeciwwirusowym [2]. Z uwagi na dużą szansę samoistnej remisji wśród dzieci z MGN stosowanie GKS jest niezalecane.

Rekomendacje KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) zalecają stosowanie interferonu  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) lub doustnych leków przeciwwirusowych nukleotydowych (tenofowir, adefowir) lub nukleozydowych (lamiwudyna, entekawir, telbivudyna). Lamiwudyna w latach ubiegłych była powszechnie stosowana w leczeniu MGN i pozwalała uzyskać ustąpienie objawów nerkowych u 75–80% pacjentów. Ze względu na ryzyko oporności wirusa na lamiwudynę aktualnie w leczeniu pierwszego wyboru stosuje się silniejsze analogi o dużej barierze oporności [3]. Dziesięciu pacjentów z MGN zależnym od HBV leczonych lamiwudyną osiągnęło istotną redukcję proteinurii, normalizację aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz supresję HBV-DNA w porównaniu z 12 osobami z grupy kontrolnej. U żadnego pacjenta leczonego lamiwudyną w obserwacji 3-letniej nie doszło do schyłkowej choroby nerek (vs 58% w grupie kontrolnej) [4].

## Nefropatia błoniasta

Histologicznie wykrywa się depozyty HBeAg w ścianach kapilar. Nefropatia błoniasta najczęściej opisywana jest w populacji azjatyckiej oraz u dzieci. Jeśli występuje u dorosłych, to najczęściej między 30. a 50. rokiem życia i w 50% przypadków może doprowadzić do rozwoju przewlekłej niewydolności nerek. Choroba, szczególnie u dzieci, ma zwykle charakter samoograniczający się w ciągu kilku miesięcy lub lat (85% w ciągu 2 lat, 95% w ciągu 5–7 lat) i często ustępuje wraz z serokonwersją HBeAg do anty-HBe [5].

## Błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek

Błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek wiąże się ze złogami HBsAg w mezangium i ścianie

naczyń włosowatych. Patogeneza najprawdopodobniej obejmuje odkładanie w kłębuszkach kompleksu zawierającego antygeny HBV. Przewlekłe zakażenie HBV wraz ze zwiększoną odpowiedzią immunologiczną sprzyja powstawaniu krążących kompleksów antygen powierzchniowy – przeciwciała z ostatecznym odkładaniem zewnątrzwątrobowym.

## Nefropatia IgA

Nefropatię IgA (*IgA nephropathy* – IgAN) uważa się zazwyczaj za łagodną chorobę. Bardziej agresywną postacią jest KZN z półksiężycami, które objawia się jako ostra niewydolność nerek.

## ZAPALENIA STAWÓW (ARTHRITIS)

Zapalenie wielostawowe jako manifestacja zakażenia HBV może pojawić się w ostrej fazie zakażenia (ustąpić, utrzymywać się lub nawracać) albo ujawnić się dopiero w fazie przewlekłej [6]. Dochodzi do asymetrycznego zajęcia stawów (najczęściej proksymalnych stawów międzypaliczkowych, stawów kolanowych, skokowych) bez jakichkolwiek cech destrukcji w badaniach obrazowych, z towarzyszącymi zmianami skórными (o charakterze wysypki plamkowo-grudkowej, zmian rumieniowych, pokrzywkowych lub wybroczynowych). Złogi kompleksów immunologicznych (składające się z immunoglobulin, składników dopełniacza, HBe-anty-HBe oraz HBsAg-anty-HBs) odkładane są w błonie maziowej wewnątrz stawu. U części pacjentów obecny jest czynnik reumatoidalny, jednak brak destrukcji stawów odróżnia zapalenie stawów w przebiegu zakażenia HBV od reumatoidalnego zapalenia stawów. Objawy z reguły ustępują po serokonwersji HBsAg.

## GUZKOWE ZAPALENIE TĘTNIC

Guzkowe zapalenie tętnic (choroba Kussmaula, choroba Kussmaula-Maiera; *polyarteritis nodosa* – PAN, *periarteritis nodosa*) zaliczane jest to układowych martwiczych zapaleń naczyń obejmujących średnie i małe naczynia (nigdy nie zajmuje drobnych tętniczek, żyłek i naczyń włosowatych) bez obecności przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochnonnych (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – ANCA). Powyższa definicja powstała w 2012 r. podczas Międzynarodowej Konferencji w Chapell Hill (*International Chapell Hill Consensus Conference of the Nomenclature of Systemic Vasculitides* – CHCC2012) [7]. Wyróżnia się postać klasyczną PAN, postać skórną PAN (*cutaneous polyarteritis nodosa* – cPAN) oraz HBV-PAN – związaną z zakażeniem HBV, która sta-

nowi ok. 1/3 wszystkich przypadków PAN (wg innych źródeł 40–50% lub 70%). W krajach rozwiniętych, gdzie szczepienia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B są rozpowszechnione, aktualnie dotyczy ona mniej niż 5% pacjentów z PAN. Postać HBV-PAN może wystąpić u 1–5% pacjentów zakażonych HBV. Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV), ludzkim wirusem upośledzenia odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV), cytomegalowirusem (*cytomegalovirus* – CMV), parwowirusem B19 również są czynnikami wyzwalającymi PAN.

Guzkowe zapalenie tętnic może się rozwinąć w każdym momencie zakażenia HBV, w każdym wieku, niezależnie od płci i rasy. Wzrost zachorowań obserwuje się w 5.–6. dekadzie życia. Genom HBV nie ujawnił mutacji związanych z PAN. Guzkowe zapalenie tętnic jest jednym z poważniejszych objawów pozawątrobowych związanych z HBV.

Schorzenie ogólnie jest rzadkie, zapadalność w Wielkiej Brytanii oszacowano na 4,6/1 000 000 osób, we Francji 31/1 000 000, wśród Eskimosów na Alasce 77/1 000 000. Roczna zapadalność w krajach europejskich wynosi 0–1,6/1 000 000 mieszkańców, a rozpowszechnienie 31/1 000 000.

W tabeli 2 zawarte są kryteria rozpoznania PAN z 1990 r. ustalone przez *American College of Rheumatology*. Spełnienie 3 kryteriów lub więcej z 10 pozwala na rozpoznanie PAN (czułość 82,2%, swoistość 86,6% przy spełnieniu tylko 3 kryteriów) [8].

TABELA 2. Kryteria rozpoznania PAN (*polyarteritis nodosa*; *periarteritis nodosa*) z 1990 r.

1. Utrata masy ciała > 4 kg Utrata masy ciała bez diety i innych czynników od początku choroby
2. <i>Livedo reticularis</i> Sinica siateczkowata, sinica marmurkowata (czerwono-niebieskie plamy na skórze tułowia lub kończynach tworzące siateczkę)
3. Ból lub tkliwość uciskowa łądek Nie w wyniku infekcji, urazu lub z innego powodu
4. Bóle mięśniowe, osłabienie i tkliwość mięśni nóg Rozsiane bóle mięśni (z wyłączeniem obręczy barkowej lub biodrowej) lub osłabienie mięśni, lub tkliwość
5. Mononeuropatia lub polineuropatia
6. Ciśnienie skurczowe > 90 mm Hg
7. Zwiększenie stężenia mocznika (> 40 mg/dl) lub kreatyniny (> 1,5 mg/dl) w surowicy
8. Obecność HBsAg lub przeciwciał anti-HBs w surowicy
9. Odchylenia w angiografii Tętniaki lub zwężenia w arteriogramie
10. Zmiany histopatologiczne małych i średnich tętnic Nacieki granulocytów lub granulocytów i leukocytów w ścianach naczyń

Choroba została po raz pierwszy opisana w 1966 roku przez Kussmaula i Maiera na podstawie wyników sekcji pacjenta, który przed śmiercią skarżył się na redukcję masy ciała, gorączkę i polineuropatię. Podczas badania autopsyjnego odkryto wyczuwalne palpacyjnie guzki wzdłuż naczyń, a następnie w badaniu histopatologicznym potwierdzono obecność nacieków zapalnych. Dopiero w 1970 r. Gocke i Trepo powiązali PAN z HBV.

Z uwagi na brak specyficznych biomarkerów oraz odchyłeń laboratoryjnych w diagnostyce PAN zaleca się biopsję zmienionego miejsca (najczęściej wykonuje się biopsję skóry, mięśni szkieletowych, nerwu obwodowego). Biopsja jąder jest rozważana tylko w przypadku występowania objawów ze strony jąder i gdy biopsja z innego miejsca nie potwierdziła rozpoznania. W badaniu histopatologicznym opisuje się nacieki okołonaczyniowe limfocytów, makrofagów, neutrofilów, eozynofiliów oraz martwicę naczyń. We wczesnej fazie choroby leukocyty wielojądrowe naciekają ścianę naczyń, natomiast w przewlekłej fazie przeważają nacieki mononuklearów, co prowadzi do zamykania naczyń, zakrzepicy, niedokrwienia oraz martwicy. W HBV-PAN w uszkodzonych naczyniach wykrywa się złogi kompleksów HBsAg-antyHBs.

W przypadku braku potwierdzenia histopatologicznego lub niemożności wykonania biopsji oraz w przypadku przewagi objawów ze strony przewodu pokarmowego, nerek lub serca wskazane jest wykonanie angiografii trzewnej, która może ujawnić wiele mikrotętniaków (1–5 mm), całkowite zamknięcie naczyń i/lub zwężenia, głównie w naczyniach nerkowych, trzewnych, gałęziach tętnicy wątrobowej.

Do objawów ogólnoustrojowych należą: gorączka, redukcja masy ciała, brak apetytu, bóle brzucha, osłabienie, nadciśnienie złośliwe, zapalenie stawów, neuropatia nerwów obwodowych, zmiany skórne (wysypka, zmiany rumieniowe, guzki, owrzodzenia martwicze), zapalenie jąder, objawy niedokrwienia narządów (ośrodkowego układu nerwowego, skóry, nerek, serca, przewodu pokarmowego, stawów). W postaci HBV-PAN przebieg bywa cięższy, częściej obserwuje się zapalenie jąder, nadciśnienie złośliwe, niewydolność nerek, objawy ze strony przewodu pokarmowego (niedokrwienie jelit, zapalenie trzustki, bóle brzucha, zaburzenia wchłaniania, krwawienie z przewodu pokarmowego) [9]. Objawy ze strony przewodu pokarmowego występują w ok. 50% przypadków PAN, natomiast zmiany dermatologiczne w 10–15%. Objawy mogą rozwijać się tygodniami, jednak w 50% przypadków początek PAN jest ostry. Dolegliwości związane z PAN mogą wyprzedzać objawową chorobę wątroby, współwystępować z nią lub pojawić się po jej rozpoczęciu [10].

Rokowania w przypadku nielezonego PAN w przebiegu HBV są złe, śmiertelność wynosi 30–50% z powodu powikłań naczyniowych.

W przypadku powikłań w postaci perforacji, niedotlenienia lub krwawienia z przewodu pokarmowego lub nerki metodą leczenia jest zabieg chirurgiczny [11]. W leczeniu postaci klasycznej PAN stosuje się GKS, leki immunosupresyjne (cyklofosfamid) oraz zabiegi plazmaferezy. W średnio ciężkich postaciach choroby stosuje się prednizon lub prednizolon w dawce 1 mg/kg m.c./dobę ze stopniowym zmniejszaniem dawki w przypadku osiągnięcia remisji. Jeżeli nie jest możliwe stosowanie prednizonu w dawce poniżej 15–20 mg/dobę bez cech wznowy zaleca się dodatkowo lek immunosupresyjny. W stanach zagrożenia życia lub przy gwałtownie postępujących objawach podaje się dożylnie metyloprednizolon w bolusach 1 g/dobę przez 3 dni.

W postaci z krytycznym uszkodzeniem narządów stosuje się prednizon z cyklofosfamidem (doustnie codziennie lub dożylnie raz w miesiącu) przez 6–12 miesięcy. Podawanie dożylnie tych leków raz w miesiącu jest lepiej tolerowane przez pacjentów. Zmiany uwidocznione w arteriografii mogą się wycofać w trakcie leczenia.

Niestety możliwości stosowania terapii GKS i lekami immunosupresyjnymi są ograniczone w przypadku postaci PAN związanej z zakażeniem HBV z obawy o nasilenie replikacji wirusa HBV oraz pogorszenie objawów PAN. W takiej sytuacji zaleca się leczenie przeciwwirusowe z powyższymi terapiami [6]. Remisja PAN wiąże się z zanikiem replikacji HBV. Opisano kilka przypadków pacjentów z PAN leczonych skutecznie interferonem- $\alpha$ -2a, u których uzyskano zanik replikacji HBV-DNA, serokonwersję HBsAg i/lub HBeAg z wycofaniem się zmian charakterystycznych dla PAN.

Połączenie leczenia GKS i w dalszej kolejności przeciwwirusowego (interferon- $\alpha$ 2b lub widarabina) oraz plazmaferezy przyniosło u 80% osób (33 z 41) ustąpienie objawów PAN, u 24% serokonwersję HBsAg, u 51% serokonwersję w układzie „e” [12]. Podkreśla się rolę plazmaferezy w eliminacji krążących kompleksów immunologicznych.

## ZABURZENIA NEUROLOGICZNE ZWIĄZANE Z HBV

Zespół Guillaina-Barrego (*Guillain-Barre syndrome* – GBS; obwodowa polineuropatia, *peripheral neuropathy*) jest bardzo rzadką manifestacją ostrego lub przewlekłego zakażenia HBV (opisano jedynie kilkadziesiąt przypadków na świecie). W przebiegu choroby na podłożu autoimmunologicznym dochodzi polineuropatii demielinizacyjnej. W leczeniu wykonuje

się wlewy dożylnie immunoglobulin lub plazmaferezę. Stosowanie jedynie GKS nie przynosi efektu.

## MIESZANA KRIOGLOBULINEMIA

Zgodnie z definicją mieszana krioglobulinemia (*mixed cryoglobulinemia* – MC, *essential mixed cryoglobulinemia* – EMC, *cryoglobulinemia vasculitis* – CryoVasc) to układowe zapalenie małych naczyń (leukoklastyczne) charakteryzujące się obecnością krążących kompleksów immunologicznych i/lub agregatów immunoglobulin (krioglobulin), które w niższej temperaturze ulegają przebudowie, zmniejsza się ich rozpuszczalność i ulegają krioprecypitacji, odkładając się w małych naczyniach, gdzie wywołują zmiany zapalne (poprzez aktywację dopełniacza powodują migrację leukocytów). Dodatkowo wskutek okluzji światła naczyń dochodzi do objawów niedokrwienia.

W 2012 r. zaproponowano kryteria rozpoznania MC (tab. 3) [13]:

- rozpoznanie pewne MC:
  - a) mieszane krioglobuliny w osoczu ( $\pm$  niski C4) + plamica + leukoklastyczne zapalenie naczyń,
  - b) mieszane krioglobuliny w osoczu ( $\pm$  niski C4) + 2 małe kryteria kliniczne + 2 małe kryteria serologiczne/patologiczne;
- rozpoznanie MC niepewne lub prawdopodobne:
  - a) mieszane krioglobuliny w osoczu lub niski C4 + 1 mały objaw kliniczny + 1 mały objaw serologiczny  $\pm$  patologiczne zmiany,
  - b) plamica i/lub leukoklastyczne zapalenie naczyń + 1 mały objaw kliniczny + 1 mały objaw serologiczny  $\pm$  patologiczne zmiany,
  - c) 2 małe objawy kliniczne + 2 małe serologiczne  $\pm$  patologiczne zmiany.

Wyróżnia się trzy typy krioglobulinemii wg klasyfikacji Broueta z 1974 r. (tab. 4), ale tylko typ II i III dotyczą MC związanej z HBV [14].

Krioglobulinemia może być idiopatyczna lub wtórna (infekcje: kiła, HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B, wirusowe zapalenie wątroby typu C, grypa, parwowirus B19, wirus różyczki, mononukleoz, zakaźna, borelioza, toksoplazmoza, malaria; choroby autoimmunizacyjne: sarkoidoza, zespół Sjogrena, reu-

TABELA 3. Kryteria rozpoznania mieszanej krioglobulinemii [13]

Kryteria	Duże	Małe
serologiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mieszane krioglobuliny</li> <li>• obniżony poziom składowej C4 dopełniacza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• + RF (czynnik reumatoidalny)</li> <li>• + HCV (anty-HCV <math>\pm</math> HCV-RNA)</li> <li>• + HBV (HBV-DNA lub HBsAg)</li> </ul>
patologiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leukoklastyczne zapalenie naczyń</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nacieki limfocytów B w wątrobie lub szpiku kostnym</li> </ul>
kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• plamica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekłe zapalenie wątroby</li> <li>• błoniasto-rozplamowe zapalenie kłębuszków nerkowych</li> <li>• neuropatia obwodowa</li> <li>• owrzodzenia skóry</li> </ul>

matoidalne zapalenie stawów; nowotwory i zespoły paranowotworowe; po szczepieniach przeciw: grypie, gruźlicy, pneumokokom).

Prewalencja krioglobulinemii wśród osób cierpiących na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B wynosi 0–15%, natomiast wśród osób zakażonych HCV jest najczęstszą manifestacją pozawątrobową [15]. Synteza krioglobulin jest proporcjonalna do wirerii HBV-DNA i wynika najprawdopodobniej z przewlekłej stymulacji antygenowej limfocytów B.

Charakterystyczna jest triada objawów (triada Meltzera): bóle stawowe (artralgia), osłabienie, zmiany skórne (plamica naczyniowa), która występuje jedynie u 25–30% chorych. Przebieg choroby charakteryzuje się okresami zaostrzeń i remisji. Częściej występuje u kobiet, średnia wieku przypada na szóstą dekadę. Zmiany skórne są najczęstsze i występują u większości chorych. Zlokalizowane są na wyprostnych powierzchniach kończyn dolnych. Mogą mieć formę plamicy, sinicy, zmian martwiczych, nadżerek, strupów. Pozostawiają trwałe przebarwienia. Bóle stawowo-mięśniowe dotyczą 70% pacjentów, zlokalizowane są w stawach śródrečno-paliczkowych, międzypaliczkowych bliższych, nadgarstkowych, kolanowych. Zapalenie stawów może mieć charakter wędrujący [16]. Zają-

TABELA 4. Klasyfikacja krioglobulin według Broueta [14]

Parametr	Typ I	Typ II (mieszana krioglobulinemia)	Typ III (mieszana krioglobulinemia)
częstość	25–30%	25%	50%
klonalność	monoklonalne Ig	$\geq 1$ monoklonalne Ig + poliklonalne Ig	poliklonalne Ig lub oligoklonalne Ig + poliklonalne Ig
klasa immunoglobulin	liczne IgM, IgG, rzadko IgA	IgM vs IgG IgG vs IgG IgA vs IgG	IgM-IgG IgM-IgG-IgA IgG-IgG – łańcuchy lekkie immunoglobulin

cie układu nerwowego jest częste i może objawiać się neuropatią, najczęściej mononeuropatią obwodową.

Dodatkowo może wystąpić zapalenie kłębuszków nerkowych, uogólnione zapalenie naczyń, objawy płucne (duszność, kaszel, zapalenie opłucnej, krwotok płucny), zespół Sjogrena, objaw Raynauda, hepatosplenomegalia, bóle brzucha, nawracające stany gorączkowe.

Śladowe ilości krioglobulin wykrywane są u osób zdrowych (około 40%). Diagnostyka polega na wykrywaniu krioglobulin we krwi. Próbkę krwi pobranej rano na czczo należy dostarczyć do laboratorium w temperaturze 37°C (w tej temperaturze krioglobuliny są rozpuszczone w osoczu) i przechowywać w tej temperaturze przez co najmniej godzinę, następnie odwirować, a po odwirowaniu przetrzymać w temperaturze 4°C przez 7 dni (wówczas zmniejsza się rozpuszczalność krioglobulin, poprzez zmiany w budowie dochodzi do krioprecypitacji). Istotny diagnostycznie kriokryt (stosunek krioprecypitatu do całej objętości osocza po odwirowaniu w temperaturze 4°C) wynosi 0,5–1%. Później następuje faza typowania, czyli identyfikacja krioprecypitatu metodą immunofiksacji oraz typowanie krioglobulinemii według klasyfikacji Broueta. Niewykrycie krioglobulin nie wyklucza rozpoznania krioglobulinemii, jeśli obecne są typowe objawy kliniczne. Dodatkowo ocenia się czynnik reumatoidalny (*rheumatoid factor* – RF), którego miano jest z reguły wysokie, oraz składowe dopełniacza (C3, C4, CH50), które są obniżone. Ocena RF i dopełniacza nie koreluje z aktywnością choroby, ale służy do monitorowania skuteczności leczenia [17]. Mogą być ponadto obecne liczne autoprzeciwciała, np. ANA, ASMA, AMA, co wiąże się z nakładaniem się krioglobulinemii i innych chorób tkanki łącznej lub chorób autoimmunologicznych. Można również wykonać biopsję zajętej tkanki (skóra, nerka, obwodowy układ nerwowy). Warto w toku diagnostyki krioglobulinemii wykonać badania serologiczne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu C, wirusowego zapalenia wątroby typu B, HIV, wirusa Epsteina-Barr (*Epstein-Barr virus* – EBV).

Rokowanie zależy od lokalizacji zmian. Najgorsze jest w przypadku krwotoków płucnych, krwawień z przewodu pokarmowego, udarów. Przeżycie 10-letnie waha się między 20% a 80%. Leczenie opiera się na terapii przeciwwirusowej, dzięki której replikacja wirusa ulega zahamowaniu oraz następuje redukcja stężenia krioglobulin, co prowadzi do zmniejszania się zmian zapalnych w naczyniach. W bardziej nasilonych zmianach narządowych stosuje się GKS w schemacie sekwencyjnym: początkowo GKS (faza indukcyjna), kolejno leczenie przeciwwirusowe z terapią immunosupresyjną. Terapia immunosupresyjna (GKS, ry-

tuksymab – przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko antygenowi CD20 na limfocytach B, cyklofosfamid) jest wskazana w przypadku występowania: *rapidly progressive glomerulonephritis*, zespołu nerczowego, ciężkiego niedokrwienia kończyn groźącego amputacją, niewydolności oddechowej, niewydolności serca, rozległych owrzodzeń, niedokrwienia jelit, krwawienia z przewodu pokarmowego. Cyklofosfamid i rytuksymab można zastosować u pacjentów z niewykrywalną wiremią HBV-DNA. Plazmaferezy stosuje się w stanach zagrożenia życia (krwawienie płucne, krwawienie z przewodu pokarmowego, niewydolność oddechowa), w zespole nadlepkoci, w nasilonych zmianach skórnych (martwica, owrzodzenia).

W pracy Mazzaro i wsp. opisano przebieg leczenia 17 pacjentów zakażonych HBV wykazujących dodatkowo MC. Pacjenci stosujący leczenie przeciwwirusowe (lamiwudyna, adefowir, entekawir, interferon  $\alpha$ ) uzyskali niewykrywalną wiremię HBV-DNA oraz remisję zmian skórnych i obniżenie kriokrytu [18].

## ZESPÓŁ OBJAWÓW PODOBNYCH DO CHOROBY POSUROWICZEJ

Zespół objawów podobnych do choroby posurowiczej [*serum sickness-like syndrome (prodrome)*] charakteryzuje się występowaniem gorączki do 39°C, osłabienia, dolegliwości bólowych mięśni i stawów z zapaleniem stawów, zmian skórnych w postaci pokrzywki, wysypki (plamistej, rumieniowej, guzkowej, grudkowej) lub wyboczyn (*petechiae*). Używa się często synonimu *arthritis-dermatitis* (zapalenie stawów – zapalenie skóry) z uwagi na przeważające dolegliwości skórno-stawowe [19].

Zapalenie stawów najczęściej jest uogólnione i symetryczne (z zajęciem też małych stawów dłoni i stóp) choć może być asymetryczne i dotyczyć tylko pojedynczego stawu (kolanowy, nadgarstek, skokowy). Stawy kręgosłupa również mogą być zmienione zapalnie. Ból zajętych stawów jest bardzo silny i nieproporcjonalny do obrzęku. Zapalenie stawów w przebiegu ostrego zapalenia wątroby związanego z HBV należy różnicować z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Płyn stawowy może zawierać polinukleary, ale najczęściej jest prawidłowy. Histopatologicznie stwierdza się proliferację komórkową, przekrwienie naczyń i pojedyncze limfocyty. Nie obserwuje się przetrwałych uszkodzeń stawów.

Zmiany skórne mogą być bardzo zróżnicowane, od objawów typowej pokrzywki (może to być jedyny objaw), poprzez zmiany plamisto-grudkowe, krwotoczne, rumień wielopostaciowy, plamicę Schonleina-Henocha, rumień toksyczny. W badaniu histopatologicznym ujawnia się zapalenie naczyń skóry ze złogami

immunoglobulin, dopełniacza oraz HBsAg w ścianach naczyń krwionośnych.

Objawy pojawiają się około 1–6 tygodni przed klinicznymi objawami zapalenia wątroby i ustępują samoistnie średnio po 20 dniach (od kilkunastu dni do kilku miesięcy). Związane są z okresem ostrego zapalenia wątroby i korelują z poziomem wirerii. Objawy obserwuje się u 10–20% (30%) pacjentów z ostrym zapaleniem wątroby typu B. Ustępują one samoistnie bez nawrotu. W leczeniu ewentualnie stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i przeciwhistaminowe.

## ZESPÓŁ GIANOTTIEGO-CROSTIEGO

Nazwa zespołu Gianottiego-Crostiego (ZGC, dziecięce grudkowe zapalenie ciągłe skóry kończyn; *acrodermatitis papulosa*, *vesicular acrolocalized syndrome*, *acrodermatitis papulosa eruptiva infantilis*, *infantile acrolocated papulovesicular syndrome*; ICD-10: L44.4) pochodzi od włoskiego lekarza Ferdinando Gianottiego, który w roku 1955 jako młody rezydent po raz pierwszy opisał przypadek wystąpienia u kilkorga dzieci wysypki o prawdopodobnej etiologii infekcyjnej (choroba pojawiła się u 6 dzieci hospitalizowanych w jednej sali), a w roku 1956 wraz ze swoim przełożonym prof. Agostino Crosti opublikował pełny artykuł opisujący przypadki dermatozy dziecięcej [20, 21]. Początkowo jednostka chorobowa nosiła nazwę zespołu Crostiego, a dopiero później Gianottiego-Crostiego – na cześć prawdziwego odkrywcy. W roku 1970 (roku odkrycia cząstki HBV) wirusa potwierdzono też u opisywanych wcześniej dzieci i od tej pory ZGC nazywano *hepatitis B virus (HBV)-associated dermatosis*. Później w latach 70. ubiegłego wieku wykryto przypadki ZGC u dzieci bez potwierdzenia infekcji HBV. Używano początkowo nazwy „choroba Gianottiego-Crostiego” dla przypadków z potwierdzoną infekcją HBV oraz „zespół Gianottiego-Crostiego” lub „postać grudkowo-pęcherzykowa” dla przypadków bez zakażenia HBV.

Zespół charakteryzuje się monomorficzną, grudkową lub grudkowo-pęcherzykową, różową, czerwoną lub miedzianą wysypką (średnica 1–5 mm, rzadko do 10 mm). Często występują grudki z płaskim szczytem, sporadycznie z objawami krwawienia, z tendencją do zlewania się. Zmiany są zlokalizowane symetrycznie na skórze policzków, pośladków i wyprostnych części ramion i kończyn dolnych, pojedyncze zmiany mogą pojawić się na tułowiu, zgięciach łokciowych i kolanowych, stopach oraz dłoniach, co może utrudniać rozpoznanie. Błony śluzowe nie są zajęte. Bardzo rzadko we wczesnej fazie choroby obserwuje się dodatni objaw Koebnera (linijne pojawianie się zmian skórnych w miejscu zadrapania). Mogą występować objawy

TABELA 5. Kryteria diagnostyczne zespołu Gianottiego-Crostiego według Brandt [22]

<b>Wywiad chorobowy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poprzedzająca infekcja górnych dróg oddechowych z kaszlem i katarrem</li> <li>• zapalenie migdałków</li> <li>• biegunka</li> </ul>
<b>Charakter zmian skórnych</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• monomorficzne grudki lub grudkopęcherzyki o rozmiarach 1–10 mm o płaskim szczycie i zabarwieniu różowym, czerwonym lub brązowym</li> <li>• symetryczne rozmieszczenie wysypki na policzkach, wyprostnych powierzchniach kończyn i pośladkach</li> <li>• utrzymywanie się zmian co najmniej 10 dni</li> <li>• rozsiane zmiany na tułowiu, wyprostnych powierzchniach kończyn; rzadko na dłoniach i stopach, skrajnie rzadko na błonach śluzowych</li> <li>• łuszczenie się zmian skórnych</li> <li>• dodatni objaw Koebnera</li> </ul>
<b>Objawy ogólne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• osłabienie, nieznacznie podwyższona temperatura, biegunka</li> <li>• limfadenopatia (szyjna, pachowa, pachwinowa)</li> <li>• hepatomegalia i/lub splenomegalia</li> </ul>

prodromalne: infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, biegunka. Zmianom skórnym może towarzyszyć świąd, podwyższona temperatura i limfadenopatia (powiększone węzły chłonne szyjne, pachowe lub pachwinowe; u 25–35% pacjentów), zmęczenie, powiększenie wątroby i/lub śledziony. Objawy oraz zmiany skórne zależą w większym stopniu od indywidualnych cech pacjenta niż od wywołującego chorobę wirusa. Zmiany skórne utrzymują się średnio 3–4 tygodnie (nawet do 6–8 tygodni) i ustępują samoistnie, mogą pozostawiać przebarwienia skóry. Brandt i wsp. w 2006 r. przedstawili listę kryteriów diagnostycznych rozpoznania ZGC (tab. 5) [22].

Zespół występuje głównie u dzieci między 1. a 6. rokiem życia (od 3. miesiąca do 15. roku życia), bez przewagi płci lub rasy. Obserwuje się również przypadki u osób dorosłych (kobiety między 17. a 45. rokiem życia, w związku z czym uwzględnia się czynnik hormonalny). Największy wzrost zachorowań odnotowuje się w sezonie wiosenno-letnim. Choroba występuje na całym świecie. Nieco częstsza jest u osób z atopią w wywiadzie lub u najbliższych członków rodziny.

Zmiany skórne pojawiają się w przebiegu infekcji wirusowych: wirusem zapalenia wątroby typu A (*hepatitis A virus* – HAV), HBV, HCV, EBV (wirus mononukleozy – aktualnie uznawany za najczęstszą przyczynę ZGC), CMV, wirusem Coxackiego A16, B4, B5, ludzkim wirusem herpes typu 6 (*human herpesvirus 6* – HHV6), HIV, wirusem opryszczki (*herpes simplex virus* – HSV), wirusem syncytium nabłonka oddecho-

wego (*respiratory syncytial virus* – RSV), parwowirusem B19, wirusem grypy i paragrypy, rotawirusami, wirusem mięczaka zakaźnego, wirusem świnki, oraz bardzo rzadko w przebiegu infekcji bateryjnych o etiologii *Bartonella henselae*, *Streptococci*  $\beta$ -hemolizujące, *Borrelia burgdorferi*, *Mycoplasma pneumoniae* lub po szczepieniach: przeciwko polio, błonicy-krztuścowi-tężcowi (*diphtheria-pertussis-tetanus* – DPT), ospie prawdziwej, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, japońskiemu zapaleniu mózgu, śwince, gruźlicy (BCG) [23]. Nie ma przeciwwskazań do kontynuacji pełnego cyklu szczepień, jeśli po podaniu pierwszej dawki wystąpiły objawy ZGC. Prawdopodobnie rozpowszechnienie szczepień przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B spowodowało zmniejszenie liczby przypadków ZGC związanych z HBV, a występowanie EBV na całym świecie oraz szerzenie się zakażenia poprzez ślinę spowodowało, że etiologia EBV zespołu Gianottiego-Crostiego jest najczęstsza.

Podtyp ayw HBV z rejonu Morza Śródziemnego jest najczęściej wiązany z ZGC, natomiast w południowej Azji subtypy adr i adw [24].

Choroba z reguły ma przebieg łagodny. Leczenie jest objawowe. Można zastosować leki przeciwhistaminowe, miejscowo leki przeciwświądowe, emolienty i/lub GKS, które niestety mogą nasilić objawy. Podawanie GKS ogólnoustrojowo rozważa się w ciężkich przypadkach. Zmiany skórne ustępują bez pozostawienia blizny, ale u niektórych pacjentów hiperpigmentacja może się utrzymywać.

Patogeneza zespołu do tej pory nie została poznana, wysunięto kilka hipotez. Colombo i wsp. uważali, że kompleksy krążących wirusów lub kompleksy immunologiczne są odpowiedzialne za powstawanie zmian skórnych [25]. Według Balardiego i wsp. infekcja wirusowa jest najważniejszym czynnikiem wywołującym ZGC, ale ponadto potrzebny jest drugi czynnik, jakim są np. zaburzenia układu immunologicznego u dzieci z atopowym zapaleniem skóry [26]. Obecnie uznaje się, że nie ma bezpośredniego związku między antygenami wirusa a komórkami układu immunologicznego skóry. Nie udało się tego potwierdzić mimo licznych badań zmian skórnych pod mikroskopem elektronowym. Dzieci są predysponowane do rozwoju zespołu z powodu niedojrzałości systemu odpornościowego i częstszych infekcji o etiologii EBV, natomiast dzieci z atopowym zapaleniem skóry z powodu braku równowagi immunologicznej.

Choroba nie jest zakaźna podczas kontaktu bezpośredniego, chorzy nie wymagają izolacji, chyba że związane z ZGC zakażenie wirusowe może być zakaźne, dlatego też decyzję o izolacji należy oprzeć na innych, dodatkowych objawach.

Dokładne dane dotyczące epidemiologii ZGC na świecie nie są znane. Nie wszystkie przypadki są raportowane ze względu na łagodny i samoograniczający się przebieg choroby.

Diagnostyka różnicowa uwzględnia: rumień wielopostaciowy, liszaj płaski, liszaj płaski polekowy, świerzb, pokrzywkę grudkową, pokłucie przez owady. Rzadsze choroby brane pod uwagę w diagnostyce różnicowej to: wysypki w przebiegu infekcji wirusowych, w tym mononukleozy, trądzik różowaty, zespół Schonleina-Henocha, liszaj pasmowaty, atopowe zapalenie skóry, histiocytoza komórek Langerhansa. Wyniki biopsji zmian skórnych w przebiegu ZGC są niespecyficzne – opisywane są nacieki mononuklearów okołonaczyniowo w warstwie skóry oraz obrzęk komórek śródbłonna naczyń włosowatych.

## PEMFIGOID PĘCHERZOWY

Pemfigoid pęcherzowy (*bullous pemphigoid* – BP; ICD-10: L12) należy do nabytych chorób autoimmunizacyjnych charakteryzujących się powstawaniem pęcherzy między warstwą skóry właściwej a naskórkiem. Dotyczy głównie osób starszych, choć opisano już kilkadziesiąt przypadków tej choroby u dzieci [15]. Udowodniono związek BP z różnymi szczepieniami (toksoid tężcowy, szczepienie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B). Postuluje się, że HBsAg może działać jako czynnik wyzwalający niespecyficzną reakcję immunologiczną lub przez stymulowanie specyficznego wytwarzania przeciwciał, które mogą krzyżowo reagować z antygenami BP.

W pracy autorów tureckich w grupie 62 chorych z BP w porównaniu z grupą osób zdrowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy, jeśli chodzi o dodatni HBsAg [27]. Przeciwnie wyniki wykazali naukowcy z Izraela, którzy w dużej grupie pacjentów z BP (1985) w porównaniu z grupą kontrolną (9874 pacjentów) udowodnili istotnie statystycznie częstsze występowanie przewlekłego zakażenia HBV u chorych na BP niż u osób z grupy kontrolnej (odpowiednio 1,2% vs 0,6%,  $p = 0,008$ ) [28].

## LISZAJ PŁASKI

Uznawanie zmian skórnych o typie liszaja płaskiego (*lichen planus* – LP; ICD-10: L43) za zmiany skórne związane z zakażeniem HBV jest kontrowersyjne. Istnieją liczne rozbieżne publikacje oraz wytyczne dotyczące uwzględniania tych zmian jako manifestacji pozawątrobowych związanych z wirusem HBV.

Liszaj płaski jest chorobą przewlekłą obejmującą zmiany w obrębie skóry i błon śluzowych, które mogą dotyczyć tylko jednej lub kilku okolic. Obraz klinicz-



ny charakteryzuje się występowaniem płasko-wyniosłych, fioletowych grudek na skórze. Zmiany w obrębie błon śluzowych występują symetrycznie i mogą mieć postać nadżerek, grudek, zmian rumieniowych oraz zmian przypominających mlecznobiałą siatkę. Liszaj płaski może występować na błonach śluzowych jamy ustnej oraz na błonach śluzowych narządów płciowych i odbytu, a ponadto w obrębie płytek paznokciowych lub spojówek. Postać nadżerkowa cechuje się dolegliwościami bólowymi zajętej okolicy. Zmianom często towarzyszy świąd, mogą pozostawiać przebarwienia oraz powikłania polegające na postępującym bliznowaceniu sromu, pochwy, powstawaniu stulejki, zwężeniu przełyku, zaburzeniach widzenia [29]. Pacjenci mogą się skarżyć na pogorszenie jakości życia z powodu dolegliwości bólowych podczas spożywania pokarmów lub zaburzeń funkcji seksualnych w przypadku zmian zlokalizowanych w obrębie błon śluzowych narządów płciowych.

Rozpoznawanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego. W przypadkach trudnych diagnostycznie zaleca się badanie histopatologiczne wycinka zmiany zlokalizowanej na skórze lub błonach śluzowych. Diagnostyka różnicowa obejmuje: toczeń układowy, kandydozę, leukoplakię, pemfigoid, osutkę polekową liszajopodobną. Liszaj płaski jamy ustnej uznawany jest za stan przednowotworowy, gdyż w badaniach stwierdzono, że u 1% chorych z LP błony śluzowej jamy ustnej rozwinął się rak kolczystokomórkowy [30].

W populacji ogólnej rozpowszechnienie LP wynosi 0,2–2,3%. Etiologia jest nieznaną, wydaje się, że podłoże jest wieloczynnikowe. Naciek zapalny składający się głównie z limfocytów T CD8+ powoduje degenerację keratynocytów warstwy podstawnej skóry. W leczeniu w zależności od lokalizacji zmian oraz ich nasilenia stosuje się GKS oraz retinoidy miejscowo lub ogólnoustrojowo, a ponadto fototerapię.

Udowodniono związek pomiędzy zakażeniem HCV a LP, stąd zalecenia wielu naukowców, by wykonywać badania anty-HCV u pacjentów z rozpoznaniem LP. Związek LP z zakażeniem HBV jest niepewny, a nawet część publikacji wyklucza tę zależność. Natomiast rekomendacje azjatyckie APASL 2016 dotyczące postępowania z zakażonymi HBV w rozdziale dotyczącym manifestacji pozawątrobowych wymieniają zmiany o typie LP [31]. Udowodniono znacznie częstsze występowanie tych zmian u pacjentów z HBsAg+ w porównaniu z grupą kontrolną wśród mieszkańców Turcji [32]. Również wśród Nigeryjczyków z rozpoznaniem LP potwierdzono wysoką prevalencję HBsAg (15%), co jednak nie pozwoliło na wskazanie jednoznacznego powiązania, ale zwróciło uwagę na konieczny *screening* w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z LP [33].

W wytycznych EASL 2017 w podrozdziale o leczeniu manifestacji pozawątrobowych HBV nie można znaleźć tego schorzenia [34]. W obserwacji prospektywnej 100 pacjentów zakażonych HBV w Sudanie u żadnego nie potwierdzono obecności zmian skórnych oraz w obrębie błon śluzowych typowych dla LP [35]. Podobna sytuacja została opisana w pracy autorów chińskich, gdzie wśród 150 pacjentów z rozpoznaniem LP w obrębie jamy ustnej u żadnego nie wykryto HBsAg+ [36]. W grupie 30 pacjentów indyjskich z LP badanie serologiczne w kierunku HBsAg wypadło u wszystkich ujemnie [37]. Z tego też powodu nie ma przesłanek, by powiązać ze sobą te dwie choroby. Kolejne badania również potwierdzają tezę o braku zależności między LP a wirusem HBV. W grupie 200 pacjentów z LP z Pakistanu u 3 wykryto HBsAg, natomiast w grupie kontrolnej bez LP u 7 [38]. Wśród 100 kobiet z LP okolicy genitalnej nie wykryto HBsAg u żadnej pacjentki [39]. Badania w populacji niemieckiej również nie potwierdziły tego związku [40]. W badaniu na dużej liczbie pacjentów z LP ( $n = 1557$ ) vs grupa kontrolna ( $n = 3115$ ) wieloczynnikowa analiza wykazała, że LP nie był związany z wirusem HBV, w przeciwieństwie do wirusa HCV [41].

W piśmiennictwie jest wiele publikacji dotyczących rozpoznawania zmian skórnych o charakterze LP lub zmian liszajopodobnych 8–10 dni po podaniu szczepienia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. Zmiany te opisano u młodych mężczyzn oraz nastolatków. Zlokalizowane były na kończynach, tułowiu, szyi [42]. Liszaj płaski oraz zmiany liszajopodobne (*lichenoid drug eruption* – LDE) mogą rozwinąć się również po szczepieniach przeciwko: grypie, DPT, polio, półpaścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu A, wściekliźnie (33 przypadki na 434 943 zgłoszone działania niepożądane po szczepieniach). Średni czas wystąpienia objawów od podania szczepienia to 10 dni, a średnia wieku 47 lat [43].

Większość publikacji nie potwierdza związku między zakażeniem HBV a LP, obserwuje się natomiast możliwy związek między LP a szczepieniami (głównie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B).

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Brzosko WJ, Krawczynski K, Nazarewicz T, et al. Glomerulonephritis associated with hepatitis-B surface antigen immune complexes in children. *Lancet* 1974; 2: 477-82.
2. Zheng XY, Wir RB, Tang L, et al. Meta-analysis of combined therapy for adult hepatitis B virus associated glomerulonephritis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 821-32.

3. KDIGO Glomerulonephritis Work Group. Kidney disease: Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical Practice Guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 200-8.
4. Tang S, Lai FM, Lui YH, et al. Lamivudine in hepatitis B-associated membranous nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 1750-8.
5. Lai KN, Lai FM, Lo ST, et al. IgA nephropathy and membranous nephropathy associated with hepatitis B surface antigenemia. *Hum Pathol* 1987; 18: 411-4.
6. Satsangi S, Gupta N. Rheumatologic manifestations of viral hepatitis B and C. *J Hepatitis* 2015; 1: 1-5.
7. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 1: 1-11.
8. Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1088-93.
9. Barlow EL, Seddon O, Healy B. PAN's labyrinth: a multidisciplinary delayed diagnosis and patient's perspective. *BMJ Case Report* 2016; pii: bcr2015213495.
10. Shim M, Han SB. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. *Hepatitis B Annual* 2006; 3: 128-54.
11. Hernandez-Rodriguez J, Alba MA, Proeto-Gonzalez S, et al. Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. *J Autoimmun* 2014; 48-49: 84-9.
12. Guillemin L, Lhote F, Cohen P, et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74: 238-53.
13. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol* 2002; 55: 4-13.
14. Viganò M, Martin P, Cappelletti M, et al. HBV-associated cryoglobulinemic vasculitis: remission after antiviral therapy with entecavir. *Kidney Blood Press Res* 2014; 39: 65-73.
15. Kappus MR, Sterling RK. Extrahepatic manifestations of acute hepatitis B virus infection. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 9: 123-6.
16. Naumnik B, Perkowska-Ptasińska A. Krioglobulinemia samoistna mieszana. *Nefrol Dializoter Pol* 2016; 20: 109-14.
17. Suszek D, Majdan M. Krioglobuliny i krioglobulinemiczne zapalenie naczyń. *Wiad Lek* 2018; 71: 59-63.
18. Mazzaro C, Dal Maso L, Urrara T, et al. Hepatitis B virus related cryoglobulinemia vasculitis: a multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie-GISC. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 780-4.
19. Cicha A, Kram P, Drózd A, et al. Manifestacje pozawątrobowe zakażenia HBV – możliwości terapeutyczne. *Forum Zakażeń* 2015; 6: 403-8.
20. Gianotti C. Report on a special case of toxic infection characterized by a desquamative erythematous-infiltrative eruption with lenticular foci and a selective localization at the extremities. *G Ital Dermatol* 1955; 96: 678-9.
21. Crosti A, Gianotti F. Dermatosis infantile eruttiva acrosposta di probabile origine virosica. *Minerva Dermatol* 1956; 31 (Suppl): 483.
22. Brandt O, Abeck D, Gianotti F, et al. Gianotti-Crosti syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 136-45.
23. Brzeziński P. Przypadek zespołu Gianottiego-Crostiego u 20-miesięcznego chłopca. *Pediatr Med Rodz* 2008; 4: 274-7.
24. Lee S, Kim KY, Hahn CS, et al. Gianotti-Crosti syndrome associated with hepatitis B surface antigen (subtype adr). *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 629-33.
25. Colombo M, Gerber MA, Vernace SJ, et al. Immune response to hepatitis B virus in children with papular acrodermatitis. *Gastroenterology* 1977; 73: 1103-6.
26. Balardi U, Monti A, Righini MG. An epidemic of infantile papular acrodermatitis (Gianotti-Crosti syndrome) due to Epstein-Barr virus. *Dermatology* 1994; 188: 203-4.
27. Demirci GT, Aydingoz IE, Mansur AT, et al. Hepatitis C and hepatitis B virus infections in the etiopathogenesis of pemphigus. *An Bras Dermatol* 2014; 89: 423-6.
28. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshyer D, et al. Is there an association between pemphigus and hepatitis viruses? A population-based large-scale study. *Immunol Res* 2017; 65: 1083-8.
29. Le Cleach L, Chosidow O. Clinical practice. Lichen planus. *N Engl J Med* 2012; 366: 723-32.
30. Warnakulasuriya S, Kovarevic T, Madden P, et al. Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *J Oral Pathol Med* 2011; 40: 677-83.
31. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology* 2016; 10: 1-98.
32. Dogan B. Dermatological manifestations in hepatitis B surface antigen carriers in east region of Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 323-325.
33. Daramola OO, George AO, Ogunbiyi AO, et al. Hepatitis B in Nigerians with lichen planus. *West Afr J Med* 2004; 23: 104-6.
34. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-98.
35. Ali SEFE, Aljarbou AN, Ramadan ARMA, et al. Prevalence of lichen planus in hepatitis B patients attending Ibn Sina Hospital. *Am J Dermatol Venereol* 2017; 6: 25-9.
36. Joangyuan S, Zhihui Z, Xiaoli J. Lack of evidence of hepatitis in patients with oral lichen planus in China: a case control study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016; 21: 161-8.
37. Jayavelu P, Sambandan T. Prevalence of hepatitis C and hepatitis B virus infections in patients with oral lichen planus. *J Pharm Bioallied Sci* 2012; 4: S397-405.
38. Mahboob A, Haroon TS, Iqbal Z, et al. Prevalence of hepatitis B surface antigen carrier state in patients with lichen planus – report of 200 cases from Lahore, Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2007; 19: 68-70.
39. Cooper SM, Kiritschig G, Jeffery KJ, et al. No association between hepatitis B or C viruses and vulval lichen planus in a UK population. *BJOG* 2004; 111: 271-3.
40. Rubsam K, Schroll A, Weisenseel P, et al. Lichen planus and hepatitis virus infections: casual associations? *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 464-8.
41. Birkenfeld S, Dreier J, Wietzman D, et al. A study on the association with hepatitis B and hepatitis C in 1557 patients with lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 436-40.
42. Grigorescu I, Dumitrascu DL. Spontaneous and antiviral-induced cutaneous lesions in chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15860-6.
43. Lai YC, Yew YW. Lichen planus and lichenoid drug eruption after vaccination. *Cutis* 2017; 100: E6-20.

# Występowanie zakażeń wirusami zapalenia wątroby typu B i C oraz ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) wśród pracowników ochrony zdrowia – przegląd wybranych pozycji piśmiennictwa światowego

## Prevalence of hepatitis B and C virus and human immunodeficiency virus (HIV) infection among healthcare workers – an overview of selected global literature items

Sylwia Serafińska<sup>1,2</sup>, Justyna Janocha-Litwin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>2</sup>1 Oddział Zakaźny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu

**ADRES DO KORESPONDENCJI:** Sylwia Serafińska, Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Koszarowa 5, 51-149, Wrocław, tel.: +48 71 395 75 05, e-mail: [sylwia.serafinska@gmail.com](mailto:sylwia.serafinska@gmail.com)

### STRESZCZENIE

Pracownicy ochrony zdrowia są wysoce narażeni na zakażenia wirusami krwiopochodnymi HBV, HCV i HIV ze względu na charakter pracy i ciągłą ekspozycję na materiał biologiczny potencjalnie zakaźny. W poniższym opracowaniu dokonano przeglądu publikacji z ostatnich lat z różnych regionów świata na temat rozpowszechnienia zakażeń krwiopochodnych w tej grupie populacyjnej.

**SŁOWA KLUCZOWE:** pracownicy ochrony zdrowia, prevalencja HBV, HCV, HIV, szczepienia przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B.

### ABSTRACT

Health care workers are highly exposed to HBV, HCV and HIV due to the nature of their work and constant exposure to potentially infectious biological material. The following study reviews recent publications from various regions of the world on the prevalence of blood-borne infections in this population group.

**KEY WORDS:** healthcare workers, HBV, HCV, HIV prevalence, hepatitis B vaccination.

### WSTĘP

Zakażenia krwiopochodne są rozpatrywane w kontekście zagrożenia zawodowego od prawie 50 lat, jednak dopiero w ciągu ostatnich 20 lat powszechne stało się uznanie szczególnego ryzyka pracowników ochrony zdrowia związanego z wirusami przenoszonymi przez krew, takimi jak wirus zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV), wirus zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) i ludzki wirus upośledzenia odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV).

Wiadomo, że HBV i HCV należą do najczęstszych patogenów przenoszonych przez krew. Narażenie zawodowe na te wirusy dotyczy głównie pracowników opieki zdrowotnej ze względu na częsty kontakt z pły-

nami ustrojowymi [1, 2]. Ryzyko przeniesienia infekcji po ekspozycji zawodowej zależy od wielu czynników i wynosi średnio 18–30% dla HBV, 0,5% dla HCV (1,8% wg CDC z 2001 r.) i 0,3% dla HIV [3–5]. W USA oszacowano, że częstość występowania zakażenia HBV wśród pracowników służby zdrowia (*healthcare workers* – HCW) była około 10 razy większa niż w populacji ogólnej. Ryzyko zakażenia HBV jest większe niż HCV, jednak istnieją skuteczne środki profilaktyki przed ekspozycją i po ekspozycji (immunoglobulina przeciwko HBV oraz szczepionka przeciwko HBV).

Według Światowej Organizacji Zdrowia 5% HCW w centralnej części Europy jest narażonych rocznie na co najmniej jedno zranienie ostrym narzędziem zanieczyszczonym HBV, a 1,7% HCW na zranienie narzędziem zanieczyszczonym HCV [6].

Od czasu wdrożenia w różnych krajach świata rekomendacji dotyczących postępowania w przypadku ekspozycji zawodowych wśród HCW notuje się stałe zmniejszenie liczby nowych zakażeń HBV, HCV i HIV w tej grupie populacyjnej.

Celem opracowania jest przegląd najnowszego piśmiennictwa pod kątem aktualnego rozpowszechnienia wyżej wymienionych zakażeń wśród HCW.

## DOTYCHCZASOWY STAN WIEDZY

### Raport CDC

Amerykańska organizacja CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) w 2001 r. opublikowała obszerny raport dotyczący zawodowego narażenia HCW na wirusy HBV, HCV i HIV oraz rekomendacje co do postępowania w poszczególnych przypadkach ekspozycji [1]. Najważniejsze zagadnienia zawarte w tej publikacji przedstawiono poniżej.

### Ryzyko transmisji HBV

Ryzyko przeniesienia zawodowego HBV zależy przede wszystkim od rodzaju i stopnia kontaktu z krwią w miejscu pracy, a także od statusu serologicznego źródła zakażenia. Największe ryzyko rozwinięcia się klinicznego zapalenia wątroby typu B wiąże się z obecnością antygenu powierzchniowego HBV (HBsAg) oraz antygenu „e” (HBeAg) we krwi źródła – wynosi odpowiednio 22% i 31%. Ryzyko pojawienia się markerów serologicznych zakażenia HBV u eksponowanego w tej sytuacji wynosi 37% i 62%. Dla porównania – ryzyko rozwoju klinicznego zapalenia wątroby typu B po narażeniu na krew HBsAg-dodatnią i HBeAg-ujemną wynosi 1% i 6%, a ryzyko pojawienia się markerów serologicznych zakażenia HBV 23% i 37%.

Chociaż ekspozycje przezskórne są obciążone największym ryzykiem przeniesienia HBV, stanowią one prawdopodobnie jedynie niewielką część przyczyn tego zakażenia wśród HCW. W kilku badaniach epidemiologicznych udowodniono, że część HCW zakażona HBV w trakcie pracy nie pamiętała jawnej ekspozycji przezskórnej, ponadto nawet 30% zakażonych HCW raportowała opiekę nad pacjentem zakażonym HBV. Wykazano, że HBV przeżywa w wysuszonej próbce krwi w temperaturze pokojowej na powierzchniach sprzętów przez co najmniej tydzień. Infekcje HBV, które występują wśród HCW bez ewidentnych historii narażenia zawodowego lub uszkodzenia skóry, mogą wynikać z bezpośrednich lub pośrednich ekspozycji na krew lub inne płyny ustrojowe zakażone HBV skóry wcześniej uszkodzonej (zadrapania, otarcia, oparzenia, inne zmiany) lub błony śluzowej.

Ze względu na różnice między płynami ustrojowymi (w tym stężenie cząstek HBV) – krew pozostaje płynem najwyższego ryzyka zakażenia HBV. Pozostałe płyny obciążone tym ryzykiem to: płyn mózgowo-rdzeniowy, opłucnowy, otrzewnowy, owodniowy, stawowy, nasienie oraz wydzielina dróg rodnych. Ślina, pot, łzy i kał mogą zawierać cząstki HBsAg, ale stężenie zakaźnych cząstek HBV jest w nich 100–1000 razy mniejsze, dlatego nie są one wydajnymi nośnikami transmisji zakażenia HBV, pod warunkiem braku zanieczyszczenia krwią.

### Ryzyko transmisji HCV

Ryzyko związane z zawodową transmisją HCV jest znacznie mniejsze w porównaniu z HBV. Średnia częstość serokonwersji do anty-HCV po przypadkowym narażeniu przezskórnym na źródło zakażone HCV wynosi 1,8% (0–7%), przy czym jedno z badań wskazuje również, że transmisja zakażenia jest możliwa jedynie po kontakcie z igłą ze światłem, a nie z innymi ostrymi narzędziami. Transmisja rzadko następuje po ekspozycji błony śluzowej, nieuszkodzonej lub uszkodzonej skóry na zakażoną krew. Dane naukowe dokumentujące przetrwanie HCV w środowisku zewnętrznym są ograniczone, jednak przyjmuje się, że w przeciwieństwie do HBV, zanieczyszczenie środowiska krwią zakażoną HCV nie powoduje istotnego ryzyka transmisji zakażenia wśród HCW. Wyjątek stanowią centra hemodializoterapii, w których zanieczyszczenie środowiska przez HCV oraz niedostateczne praktyki kontroli zakażeń mogą to ryzyko zwiększać. Ryzyko przeniesienia zakażenia HCV po narażeniu na płyny lub tkanki inne niż krew również nie zostało określone ilościowo, ale oczekuje się, że będzie raczej niskie.

### Ryzyko transmisji HIV

Ryzyko związane z zawodową transmisją wirusa HIV jest jeszcze mniejsze – po przypadkowym narażeniu na krew zakażoną HIV oszacowano je na około 0,3% (0,2–0,5%), a po ekspozycji na błonę śluzową na około 0,09% (0,006–0,5%). Chociaż opisano epizody transmisji HIV po narażeniu uszkodzonej skóry, średnie ryzyko transmisji zakażenia tą drogą nie zostało precyzyjnie określone. Szacuje się, że jest mniejsze niż ryzyko po ekspozycji na błony śluzowe. Ryzyko transmisji po ekspozycji na płyny lub tkanki inne niż krew również nie zostało określone ilościowo, ale prawdopodobnie jest znacznie niższe niż w przypadku ekspozycji na krew. Badania epidemiologiczne i laboratoryjne sugerują, że kilka czynników może zwiększać ryzyko przeniesienia wirusa HIV po ekspozycji zawodowej: a) narzędzie w widoczny sposób jest zanieczyszczone krwią źródła, b) igła pochodzi bezpo-

średnio z żyły lub tętnicy oraz c) zakłucie (uszkodzenie) ostrym sprzętem jest głębokie. Ryzyko zwiększało się również w przypadku narażenia na krew od źródła z terminalną fazą choroby, prawdopodobnie w związku z wyższym ładunkiem wirusa HIV we krwi w późnym okresie AIDS lub innymi czynnikami (np. obecność tworzących syncytia szczepów HIV).

Zakres ładunku HIV we krwi jako miary do oceny ryzyka transmisji HIV nie został jeszcze ustalony. Przyjmuje się, że niższe miano wirusa (np. < 1500 kopii HIV-RNA/ml) lub poniżej granic wykrywalności prawdopodobnie wiąże się z niższym ryzykiem zakażenia poekspozycyjnego, ale go nie wyklucza. Odrębnym zagadnieniem są genetyczne uwarunkowania odpowiedzi immunologicznej części populacji, które uniemożliwiają zakażenie HIV mimo ewidentnego narażenia.

## Dane z badań

Przegląd piśmiennictwa dotyczącego rozpowszechnienia zakażeń HBV, HCV i HIV wśród HCW pokazuje, że zakażenia HBV (zarówno przebyte, wyłącznie z obecnymi we krwi przeciwciałami anti-HBc, jak i czynne, z dodatnim antygenem powierzchniowym HBsAg w surowicy) są notowane w tej grupie częściej niż w populacji ogólnej, niezależnie od stopnia endemicznego występowania zakażenia w poszczególnych regionach [7].

Częstość występowania dodatniego antygeny HBsAg w surowicy pochodzącej od dentystów w różnych krajach wynosiła: 0,6% w Kanadzie [8], 2,4% w Malezji [9] i 13% w Korei Południowej [10]. Częstość występowania przeciwciał anti-HBc we krwi w tej grupie HCW wynosiła 10,8% w Brazylii [11], 9,6% w Argentynie [12], 7,8% w USA [13], 12% w Japonii [14] i 7% w Niemczech [15].

Częstość występowania zakażeń HCV (potwierdzonych badaniami molekularnymi HCV-RNA) wśród dentystów wynosiła odpowiednio: 0,0% w Japonii [14], 0,5% w Niemczech [15], 0,4–0,9% w Brazylii [16, 17], 0,33% w Izraelu [18], 0,4% we Włoszech [19], 1,2% w Wielkiej Brytanii [20], 0,7–2% w USA [13] i 3,3% w Kanadzie [21].

Rozpowszechnienie zakażenia HIV w tej grupie HCW było najniższe: 0,02–0,3% w Wielkiej Brytanii [22] i 0,33% w Kanadzie [21].

## PRZEGLĄD NAJNOWSZYCH PUBLIKACJI

W 2017 r. amerykańscy autorzy opublikowali obszerny raport z 13-letnich badań i obserwacji dotyczący częstości występowania zakażenia HCV wśród pracowników medycznych Uniwersytetu w Pittsburghu w stanie Pensylwania [23]. Wyjściowo przyjęli średnie

ryzyko zakażenia HCV po ekspozycji zawodowej 1,8% (0–7%), według raportu CDC z 2001 r. Przeprowadzili analizę długoterminową prospektywnie prowadzonej bazy danych dotyczących wypadków w pracy zgłoszonych w latach 2002–2015 w Centrum Medycznym na Uniwersytecie w Pittsburghu. Zebrane dane obejmowały: rodzaj urazu i płynu ekspozycyjnego, uszkodzoną część ciała, obecność lub brak zanieczyszczenia ostrych narzędzi, stanowisko i rodzaj wykonywanej pracy oraz status zakażeń HBV, HCV i HIV tzw. źródła ekspozycji. W badaniu wzięło udział łącznie 1361 pracowników. Większość ekspozycji była spowodowana urazami przezskórnymi ( $n = 885$ , 65,0%) oraz obrażeniami śluzówkowo-skórnymi ( $n = 458$ , 33,7%). Najwięcej ( $n = 862$ , 63,3%) przypadków stanowiły urazy ręki, następnie twarzy i szyi ( $n = 376$ , 27,6%). Ekspozycje na krew zarejestrowano w 989 przypadkach (72,7%), na ślinę z domieszką krwi – w 46 przypadkach (3,4%). Wszyscy pacjenci tzw. źródłowi byli zakażeni HCV, wśród nich 94 (6,9%) osoby i 50 (3,7%) osób było dodatkowo współzakażonych odpowiednio HIV i HBV. Wskaźnik serokonwersji HCV (potwierdzony dodatnim badaniem anti-HCV oraz HCV-RNA metodą jakościową PCR w ciągu 6 miesięcy od ekspozycji) wyniósł 0,1% ( $n = 2$ ). Przegląd piśmiennictwa pozwolił autorom obliczyć ogólny średni wskaźnik serokonwersji – wyniósł on 0,7% (0–10%, w sumie 8873 ekspozycje i 63 udokumentowane serokonwersje). W przypadku narażenia przezskórnego średni wskaźnik wyniósł 0,8%. Jednoznacznie stwierdzono, że uzyskany w tym badaniu wskaźnik transmisji zakażenia HCV wśród HCW po ekspozycjach zawodowych z udziałem płynów ustrojowych zakażonych HCV jest niższy niż w większości dotychczasowych danych z piśmiennictwa. Autorzy we wnioskach podkreślali, że badanie to stanowi największą i najnowszą kohortę pochodzącą z dużego amerykańskiego akademickiego ośrodka medycznego.

W tym samym roku ten sam zespół amerykańskich autorów opublikował adekwatny raport z 13-letnich badań i obserwacji dotyczący częstości występowania zakażenia HIV wśród pracowników medycznych Uniwersytetu w Pittsburghu w stanie Pensylwania [24]. Wyjściowo przyjęto średnie ryzyko zakażenia HIV po przezskórnej ekspozycji zawodowej 0,3% i 0,09% po ekspozycji błon śluzowych, w obu przypadkach na krew zakażoną HIV (wg raportu CDC z 2001 r.). Przeprowadzono analizę długoterminową prospektywnie prowadzonej bazy danych wypadków w pracy zgłoszonych w latach 2002–2015 w Centrum Medycznym na Uniwersytecie w Pittsburghu. Zebrane dane obejmowały: rodzaj urazu i płynu ekspozycyjnego, uszkodzoną część ciała, obecność lub brak zanieczyszczenia ostrych narzędzi, stanowisko i rodzaj wykony-

wanej pracy, zastosowanie lub nie profilaktyki poekspozycyjnej oraz status zakażeń HBV, HCV i HIV tzw. źródeł ekspozycji. W badaniu wzięło udział łącznie 266 pracowników. Większość ekspozycji była spowodowana urazami przezskórnymi ( $n = 140$ , 52,6%) oraz obrażeniami śluzówkowo-skórnymi ( $n = 115$ , 43,2%). Najwięcej ( $n = 140$ , 52,6%) przypadków stanowiły urazy ręki, następnie twarzy i szyi ( $n = 89$ , 33,5%). Ekspozycje na krew zarejestrowano w 171 przypadkach (64,3%). W 56 (21,1%) przypadkach zastosowano swoją profilaktykę poekspozycyjną. Wszyscy pacjenci tzw. źródłowi byli zakażeni HIV, wśród nich 25 (9,4%) osób i 94 (35,3%) osoby były dodatkowo współzakażone odpowiednio HCV i HBV. Żaden z HCW narażonych zawodowo na zakażenie HIV nie uległ zakażeniu (obserwacje poekspozycyjne prowadzono przez 6 miesięcy, wykonywano testy HIV Ag/Ab metodą ELISA oraz Western blot). W dalszej części badania uzyskany współczynnik serokonwersji został porównany z wynikami z przeglądu piśmiennictwa – łącznie 17 artykułów, w sumie 7652 ekspozycji i 10 udokumentowanych serokonwersji, ogólny obliczony wskaźnik serokonwersji wyniósł 0,13% (0–1,5%). W przypadku obrażeń przezskórnych wskaźnik serokonwersji wyniósł 0,18%. Autorzy stwierdzili, że zawodowe zakażenia HIV związane z zakłuciami przez zanieczyszczone igły nie są tak częste, jak wcześniej przypuszczano. Podkreślili jednak konieczność dalszych wielośrodkowych badań na dużą skalę, aby dokładniej oszacować ryzyko przeniesienia wirusa HIV w tej grupie HCW.

W polskiej populacji problemem zawodowych zakażeń wirusami krwiopochodnymi zajął się zespół pod kierownictwem M. Rybackiego, który postawił sobie za cel określenie rozpowszechnienia zakażeń HCV i HBV, ich związku z narażeniem zawodowym, czynników ryzyka związanych z pracą, skuteczności szczepień przeciwko HBV i przydatności oznaczania GPT w badaniach profilaktycznych HCW. Badaniu poddano grupę 520 HCW, u których przeprowadzono testy laboratoryjne i serologiczne, takie jak ALT, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc i anti-HCV [25].

Badanie wykazało, że stosunkowo mała liczba pracowników wykazywała obecność HBsAg i anti-HCV we krwi (odpowiednio 1,2%,  $n = 6$  i 0,8%,  $n = 4$ ). Obecność anti-HBc stwierdzono u 99 (19%) osób, bez istotnego związku z doświadczeniem i narażeniem zawodowym. Przebycie pełnego szczepienia przeciwko HBV zadeklarowało 467 (90%) badanych. Nie stwierdzono związku między wzrostem poziomu GPT a dodatnim wynikiem badań w kierunku markerów serologicznych zakażeń HBV i HCV. Autorzy stwierdzili, że seroprevalencja markerów zakażeń HBV i HCV wśród pracowników medycznych jest niska, podobna do stwierdzonej w populacji ogólnej,

w przeciwieństwie do danych z piśmiennictwa świadczących o częstszym występowaniu tych zakażeń wśród HCW. Zakażenia HBV były wg autorów niezależne od doznanych ekspozycji zawodowych. Realizacja szczepień przeciwko HBV wśród HCW, choć uznana za wysoką, powinna się zwiększyć do 100%. Nieprzydatność profilaktycznego oznaczania aktywności GPT sugeruje konieczność wykonywania badań serologicznych anti-HBc i anti-HCV w celu wykrycia zakażeń wirusami hepatotropowymi.

Ahmad Akhundi i wsp. przeprowadzili interesujące badanie grupy 1628 dentystów, pracowników służby zdrowia, uczestników 51. dorocznego Kongresu Irańskiego Stowarzyszenia Dentystów w Teheranie w 2011 r. Wszystkich uczestników badania poproszono o wypełnienie kwestionariusza oraz pobrano od nich krew na badania serologiczne oraz molekularne [26]. Wśród wszystkich przebadanych tylko 7 (0,42%) osób miało dodatni antygen powierzchniowy w surowicy HBsAg (i jednocześnie dodatnie przeciwciała przeciwko antygenowi rdzeniowemu anti-HBc, zakres wirerii HBV-DNA wyniósł  $1,3 \times 10^4 - 3,44 \times 10^5$  kopii/ml), 81 (5,0%) osób uzyskało wynik dodatni wyłącznie pod względem anti-HBc. U 1 (0,061%) osoby stwierdzono cechy ukrytego zakażenia HBV, tzw. *occult hepatitis B*. Tylko u 1 (0,061%) osoby wykryto przeciwciała anti-HCV, potwierdzone badaniem HCV-RNA. Nie wykryto ani jednego przypadku zakażenia HIV. W przeszłości 1535 (94,3%) uczestników otrzymało co najmniej 1 dawkę szczepionki przeciwko HBV. U 1359 (88,5%) badanych stwierdzono zabezpieczające miano przeciwciał anti-HBs ( $> 10$  IU/ml). W tej grupie 55 (4,0%) osób uzyskało jednocześnie dodatni wynik anti-HBc, co sugeruje, że zakażeniu HBV ulegli w przeszłości, przed szczepieniem. Osoby z niewystarczającym poziomem anti-HBs ( $< 10$  IU/ml) istotnie częściej miały przeciwciała anti-HBc we krwi ( $p < 0,001$ ). We wnioskach autorzy badania podkreślili, że częstość występowania wirusów przenoszonych przez krew w badanej grupie HCW była wyraźnie niższa niż w poprzednich raportach dotyczących irańskich dentystów, jak również w raportach dotyczących ogółu społeczeństwa. Stwierdzono, że wdrożenie szczepień przeciw HBV i udoskonalenie procedur kontroli zakażeń zawodowych zmniejszyło ryzyko tych infekcji wśród irańskich dentystów.

Alqahtani i wsp. przeprowadzili przekrojowe badanie (*cross-sectional study*) wśród 300 studentów uczelni medycznych (HS) i 300 HCW w regionie Najran w południowo-zachodniej Arabii Saudyjskiej [27]. Ogólną częstość występowania zakażenia HBV określono na 1,7% oraz 8,7%, odpowiednio w grupie HS i HCW. Dwie trzecie HS (66,7%,  $n = 200$ ) i 23,3% HCW ( $n = 70$ ) nie miało zabezpieczającego miana przeciw-

ciał anti-HBs, było zatem podatnych na zakażenie HBV. Ogólną seroprevalencję zakażenia HCV wynoszącą 0% i 0,3% stwierdzono odpowiednio w grupie HS i HCW. Powyższe wyniki korespondują z innymi danymi opublikowanymi w ostatnim latach, świadczącymi o niższych wskaźnikach rozpowszechnienia zakażeń wirusami krwiopochodnymi wśród HCW w porównaniu z raportem CDC z 2001 r.

Autorzy niniejszego opracowania wykazali również, niezależnie od wyników badań laboratoryjnych, słabą wiedzę wśród HS i umiarkowaną wiedzę wśród HCW w zakresie chorób przenoszonych przez krew, bezpiecznych procedur inwazyjnych oraz standardowych środków ostrożności stosowanych w celu zapobiegania chorobom zawodowym przenoszonym przez krew. Uznali za priorytetowe opracowanie programu mającego na celu podniesienie świadomości wśród studentów szkół medycznych oraz propagowanie szczepień przeciwko HBV.

W ramach tego opracowania warto przytoczyć jeszcze jedno badanie, tym razem pochodzące z Afryki Subsaharyjskiej, z Rwandy, opublikowane w 2015 r. [28]. Według jego autorów niemal 1/5 wszystkich przypadków HCV na świecie występuje w Afryce [29], a częstość występowania zakażeń HBV w Afryce Subsaharyjskiej szacowana jest na 2–8% [30]. Istnieje niewiele danych na temat częstości występowania HBV i HCV w Rwandzie, a zaledwie kilka niereprezentatywnych badań przeprowadzono w grupach wysokiego ryzyka, w tym u kobiet w ciąży poddanych badaniom przesiewowym [31] i u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Badania te wskazują na częstość występowania HBsAg wynoszącą 2,4–5,2%, a dla przeciwciał anti-HCV 4,9–5,7% [32], natomiast w grupie dawców krwi u 1,6–3,5% stwierdza się dodatni HBsAg oraz u 2,6–2,9% dodatkowo anti-HCV [33]. Do chwili publikacji powyższego opracowania nie przeprowadzono żadnych badań nad rozpowszechnieniem zakażeń HBV i HCV u pracowników ochrony zdrowia w Rwandzie. Badania w innych krajach Afryki Subsaharyjskiej donoszą o wysoce zmiennym rozpowszechnieniu dodatniego wyniku HBsAg – 6–45%. Odsetek szczepień osób dorosłych przeciwko HBV pozostaje niski w dużej części tego regionu. Program szczepień przeciwko HBV dla HCW w Rwandzie jest planowany przez tamtejsze Ministerstwo Zdrowia, ale jeszcze nie został wdrożony [28]. Badanie zaplanowano i przeprowadzono w celu oceny aktualnej częstości występowania zakażeń HBV i HCV wśród HCW, zidentyfikowania ryzyka narażenia w tej grupie oraz oceny wiedzy w zakresie chorób zawodowych wywołanych przez wirusy krwiopochodne. Od października do grudnia 2013 r. przeprowadzono przekrojowe badanie

z udziałem pracowników medycznych zatrudnionych w szpitalu. Wypełniali oni kwestionariusz, pobierano od nich również próbki krwi do badań serologicznych (HBsAg oraz anti-HCV). Wyniki znacznie odbiegają od wyników wcześniej omówionych badań. Wśród 378 badanych HCW częstość występowania HBsAg wyniosła 2,9% ( $n = 11$ ), a dodatkowo anti-HCV stwierdzono u 1,3% ( $n = 5$ ) pracowników. Narażenie zawodowe na krew odnotowano w 57,1% ( $n = 216$ ). Spośród 17 (4,5%) uczestników, którzy zgłosili przyjęcie szczepionki przeciw HBV w przeszłości, tylko 3 (0,8%) otrzymało pełny, trzydawkowy cykl szczepień. Jedynie 42 (11,1%) badanych było świadomych, że dostępna jest szczepionka przeciwko HBV. Większość badanych (95,2%,  $n = 360$ ) zgłosiła, że została przebadana na obecność HIV w ciągu ostatnich 6 miesięcy. We wnioskach autorzy wskazali na stosunkowo rzadkie występowanie zakażeń HBV i HCV wśród HCW pomimo wysokiego ryzyka narażenia w miejscu pracy, wynikającego z bardzo dużego rozpowszechnienia tych zakażeń w populacji ogólnej oraz absolutnie niedostatecznych szczepień przeciwko HBV w tej grupie zawodowej. Niski poziom szczepień przeciwko HBV i słaba wiedza na temat środków zapobiegawczych wśród pracowników medycznych w Rwandzie sugerują niski poziom świadomości w zakresie wirusowego zapalenia wątroby typu B i C pomimo częstego narażenia w pracy na materiał biologiczny potencjalnie zakaźny.

## PODSUMOWANIE

Przytoczone powyżej publikacje, pomimo różnych badanych grup HCW, różnych celów naukowych, odmiennych metod badawczych i pochodzenia z różnych regionów świata, nasuwają wspólny wniosek dotyczący rzeczywistego rozpowszechnienia zakażeń HBV, HCV i HIV wśród pracowników medycznych narażonych na materiał biologiczny potencjalnie zakaźny. Wydaje się, że aktualnie rozpowszechnienie tych zakażeń jest w tej grupie populacyjnej niższe, niż wynika to z powszechnie przyjętych danych z obowiązującego wciąż raportu CDC z 2001 r.

Autorzy publikacji zgodnie podkreślają, że powszechne wdrożenie szczepień przeciwko HBV u noworodków i HCW przyczynia się do zmniejszenia globalnego narażenia pracowników medycznych na to zakażenie. Tak samo ważne i korzystne są programy podnoszące świadomość pracowników medycznych w zakresie zakażeń krwiopochodnych oraz procedury i zasady BHP ograniczające ryzyko ekspozycji zawodowych. Dane afrykańskie wyraźnie pokazują, jak wiele zrobiono już w krajach rozwiniętych i jak wiele jeszcze pozostało do zrobienia.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

- CDC Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Recomm Rep* 2001; 50: 1-52.
- Ferreiro MC, Dios PD, Scully C. Transmission of hepatitis C virus by saliva? *Oral Dis* 2005; 11: 230-5.
- Yazdanpanah Y, De Carli G, Mígueres B, et al. Risk factors for hepatitis C virus transmission to health care workers after occupational exposure: a European case-control study. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1423-30.
- Werner BG, Grady GF. Accidental hepatitis-B-surface-antigen-positive inoculations. Use of e antigen to estimate infectivity. *Ann Intern Med* 1982; 97: 367-9.
- Beltrami EM, Alvarado-Ramy F, Critchley SE, et al. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Recomm Rep* 2001; 50 (RR11): 1-42.
- Prüss-Üstün A, Rapti E, Hutin Y. Sharps injuries: global burden of disease from sharps injuries to health-care workers [cited 2011 Dec 2]. Geneva: World Health Organization (WHO Environmental Burden of Disease Series, No. 3); 2003. Available from URL: [http://www.who.int/quantifying\\_ehimpacts/publications/en/sharps.pdf](http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/en/sharps.pdf)
- McCarthy GM, Britton JE. A survey of final-year dental, medical and nursing students: occupational injuries and infection control. *J Can Dent Assoc* 2000; 66: 561.
- Shah SM, Merchant AT, Dosman JA. Percutaneous injuries among dental professionals in Washington State. *BMC Public Health* 2006; 6: 269.
- Vadivale M, Tan TC, Ong CN. Seroprevalence of hepatitis B infection among dental professionals. *Singapore Med J* 1992; 33: 367-9.
- Song KB, Choi KS, Lang WP, Jacobson JJ. Hepatitis B prevalence and infection control among dental health care workers in a community in South Korea. *J Public Health Dent* 1999; 59: 39-43.
- Batista SM, Andreasi MS, Borges AM, et al. Seropositivity for hepatitis B virus, vaccination coverage, and vaccine response in dentists from Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006; 101: 263-7.
- Echeverria RF, Curciarello JO, Basualdo JA, et al. Prevalence of hepatitis B virus infection in dentists of District I of the province of Buenos Aires. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1988; 18: 253-62.
- Thomas DL, Gruninger SE, Siew C, et al. Occupational risk of hepatitis C infections among general dentists and oral surgeons in North America. *Am J Med* 1996; 100: 41-5.
- Nagao Y, Matsuoka H, Kawaguchi T, et al. HBV and HCV infection in Japanese dental care workers. *Int J Mol Med* 2008; 21: 791-9.
- Ammon A, Reichart PA, Pauli G, Petersen LR. Hepatitis B and C among Berlin dental personnel: incidence, risk factors, and effectiveness of barrier prevention measures. *Epidemiol Infect* 2000; 125: 407-13.
- Resende VL, Abreu MH, Paiva SM, et al. Factors associated with seroprevalence of hepatitis C among dentists at a large Brazilian city. *Virology* 2009; 6: 228.
- Takahama AJ, Tatsch F, Tannus G, Lopes MA. Hepatitis C: incidence and knowledge among Brazilian dentists. *Community Dent Health* 2005; 22: 184-7.
- Ashkenazi M, Fisher N, Levin L, Littner MM. Seroepidemiology of hepatitis C antibodies among dentists and their self-reported use of infection control measures. *Community Dent Health* 2009; 26: 99-103.
- Brambilla E, Cagetti MG, Fadini L, et al. Epidemiologic survey of medical and non-medical personnel in a public dental clinic. *Ann Ig* 2005; 17: 155-62.
- Lodi G, Porter SR, Teo CG, Scully C. Prevalence of HCV infection in health care workers of a UK dental hospital. *Br Dent J* 1997; 183: 329-32.
- Shah SM, Merchant AT, Dosman JA. Percutaneous injuries among dental professionals in Washington State. *BMC Public Health* 2006; 6: 269.
- Gore SM, Felix DH, Bird AG, Wray D. Occupational risk and precautions related to HIV infection among dentists in the Lothian region of Scotland. *J Infect* 1994; 28: 209-22.
- Egro FM, Nwaiwu CA, Smith S, et al. Seroconversion rates among health care workers exposed to hepatitis C virus-contaminated body fluids: The University of Pittsburgh 13-year experience. *Am J Infect Control* 2017; 45: 1001-5.
- Nwaiwu CA, Egro FM, Smith S, et al. Seroconversion rate among health care workers exposed to HIV-contaminated body fluids: The University of Pittsburgh 13-year experience. *Am J Infect Control* 2017; 45: 896-900.
- Rybacki M, Piekarska A, Wiszniewska M, Walusiak-Skorupa J. Hepatitis B and C infection: is it a problem in Polish healthcare workers? *Int J Occup Med Environ Health* 2013; 26: 430-9.
- Ahmad Akhoundi MS, Momeni N, Norouzi M, et al. Prevalence of blood-borne viruses among Iranian dentists: results of a national survey. *Int J Occup Med Environ Health* 2015; 28: 593-602.
- Alqahtani JM, Abu-Eshy SA, Mahfouz AA, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections among health students and health care workers in the Najran region, southwestern Saudi Arabia: the need for national guidelines for health students. *BMC Public Health* 2014; 14: 577.
- Kateera F, Walker TD, Mutesa L, et al. Hepatitis B and C seroprevalence among health care workers in a tertiary hospital in Rwanda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2015; 109: 203-8.
- Brown RS, Jr, Gaglio PJ. Scope of worldwide hepatitis C problem. *Liver Transpl* 2003; 9: S10-3.
- Howell J, Lemoine M, Thursz M. Prevention of materno-foetal transmission of hepatitis B in sub-Saharan Africa: the evidence, current practice and future challenges. *J Viral Hepat* 2014; 21: 381-96.
- Pirillo MF, Bassani L, Germinario EA, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses among HIV-infected pregnant women in Uganda and Rwanda. *J Med Virol* 2007; 79: 1797-801.
- Rusine J, Ondo P, Asiimwe-Kateera B, et al. High seroprevalence of HBV and HCV infection in HIV-infected adults in Kigali, Rwanda. *PLoS One* 2013; 8: e63303.
- Kigali, Rwanda: Republic of Rwanda Ministry of Health; 2013. Rwandan Biomedical Center Annual Report 2011-12.



## PRACA POGLĄDOWA

# Wirusowe zapalenie wątroby typu A – choroba stara jak świat

## Hepatitis A – a disease as old as time

Dorota Zarębska-Michaluk

Klinika Chorób Zakaźnych, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach

**ADRES DO KORESPONDENCJI:** dr n. med. Dorota Zarębska-Michaluk, Klinika Chorób Zakaźnych, Wojewódzki Szpital Zespolony, ul. Radiowa 7, 25-317 Kielce, e-mail: dorota1010@tlen.pl

## STRESZCZENIE

Zapalenie wątroby typu A jest chorobą wywołaną przez wirusa zapalenia wątroby typu A (*hepatitis A virus* – HAV) należącego do rodziny *Picornaviridae*, zidentyfikowanego w 1973 r. Do zakażenia dochodzi najczęściej drogą fekalno-oralną poprzez zanieczyszczoną wodę i pokarmy. Rzadziej do infekcji prowadzi bezpośredni kontakt z osobą zakażoną, w tym kontakt seksualny (dotyczy to zwłaszcza homoseksualnych mężczyzn). Choroba jest rozpowszechniona na całym świecie. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia rocznie stwierdza się 1,2–1,4 miliona zakażeń HAV. Częstość występowania infekcji wiąże się z warunkami socjoekonomicznymi, jakością wody pitnej, kanalizacją i poziomem sanitarno-higienicznym. W zależności od odsetka osób z cechami przebytego zakażenia HAV wyróżnia się regiony o niskiej, pośredniej oraz wysokiej endemiczności choroby. Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu A jest z reguły łagodną, samoograniczającą się chorobą tego narządu z dobrym rokowaniem. Aktualne strategie kontroli i ograniczania liczby zakażeń HAV obejmują poprawę warunków sanitarno-higienicznych, zapewnienie dostępu do wody pitnej dobrej jakości, przestrzeganie zasad higieny osobistej oraz szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A.

**SŁOWA KLUCZOWE:** wirusowe zapalenie wątroby typu A, epidemiologia, zapobieganie.

## ABSTRACT

Hepatitis A is a viral liver disease caused by the hepatitis A virus (HAV), member of the family *Picornaviridae*, identified in 1973. The virus is transmitted primarily by the faecal-oral route through consumption of contaminated food or water. Less often virus spread by direct contact with infected person, including sexual transmission (particularly among men who have sex with men). According to World Health Organization reports approximately 1.2–1.4 million people are infected with HAV annually worldwide. The population distribution of the virus is closely related to socioeconomic conditions, quality of water, sanitation and hygiene practices; the endemicity of HAV is classified into low, intermediate, and high levels. The acute hepatitis A is usually mild, self-limited liver disease with good prognosis; the treatment is supportive and chronicity does not develop. The current strategies for control and prevention of HAV infection include adequate water supply, sanitation and personal hygiene; the most effective way to reduce hepatitis A incidence is vaccination.

**KEY WORDS:** hepatitis A, epidemiology, prevention.

## WPROWADZENIE

Zapalenie wątroby z żółtaczką jest chorobą, która towarzyszyła ludzkości od zarania dziejów. Pierwsze opisy zachorowań znajdujemy na glinianych tabliczkach Sumerów, według których babilońska bogini demon Akhkhazu zsyłała na swoje ofiary w najlepszym razie gorączkę, a w najgorszym żółtaczkę. Już wówczas wiązano objawy choroby z wątrobą, uważaną w tamtych czasach za siedzibę duszy. Doniesienia o epidemiach żółtaczki pochodzą sprzed kilku tysięcy lat z Chin. Chorobę znali

także starożytni Grecy i Rzymianie, chociaż czasem mylili ją z malarią lub leptospirozą. W V–IV wieku p.n.e. Hipokrates opisał piorunujący przebieg ostrego zapalenia wątroby zakończony śmiercią po 11 dniach, a określenie *icterus* zostało użyte po raz pierwszy w „*Corpus Hippocraticum*”. W średniowiecznej Europie traktowano chorobę jako skutek klątwy czy kary boskiej, a chorych uważano za nieczystych, unikano ich i izolowano. Papież Zachariasz (VII–VIII wiek n.e.) zalecał takie postępowanie w celu ograniczenia szerszenia się zachorowań. Wieki XVII i XVIII to czasy epidemii żółtaczki związanych z to-

czącymi się wojnami, zarówno w Europie, jak i w Ameryce [1, 2]. Hipotezę o wirusowym podłożu choroby po raz pierwszy postawił McDonald w 1908 r., a w 1931 r. Findlay i wsp. zasugerowali, że prawdopodobnym czynnikiem wywołującym ostre zapalenie wątroby jest „ultramikroskopijny wirus chorobotwórczy tylko dla człowieka” [3, 4]. Z pierwszej połowy XX wieku pochodzą liczne doniesienia o epidemiach żółtaczki kataralnej szerzącej się poprzez bezpośrednie kontakty, jak również żywność i wodę [5–14]. Coraz dokładniejsze opisy zachorowań i coraz bardziej wnikliwa analiza epidemiologiczna zakażeń pozwoliły na rozróżnienie dwóch rodzajów zapaleń wątroby – *infectious (epidemic) hepatitis* (IH) z krótkim okresem wylegania i *serum hepatitis* (SH) z długim okresem wylegania [15]. Zostało to potwierdzone badaniami prowadzonymi w Niemczech w latach 40. XX wieku wśród ochotników. W latach 50. i 60. ubiegłego wieku badania nad wirusowymi zapaleniami wątroby prowadził amerykański pediatra i wakcynolog Krugman. Pracował on jako konsultant chorób zakaźnych w Willowbrook School, zakładzie dla dzieci upośledzonych umysłowo mieszczącym się na Staten Island w Nowym Jorku. W tego typu placówkach przypadki żółtaczki występowały nagminnie i około połowa rezydentów chorowała w ciągu pierwszego roku pobytu. Celem badań Krugmana było dokładne ustalenie okoliczności i dróg przenoszenia choroby, jak również znalezienie szczepionki zapobiegającej zachorowaniom. Eksperymenty odbywały się przy aprobacie kierownictwa zakładu i były po części finansowane przez sekcję epidemiologiczną Amerykańskich Sił Zbrojnych, ponieważ żółtaczka była plagą również w wojsku. W trakcie badań kilkaset dzieci zostało zarażonych drogą krwionośną poprzez przetoczenie krwi od chorych, inne zakażono drogą pokarmową, podając im koktajl zawierający zawieszinę stolca od osób z żółtaczką [16]. Mimo że te eksperymenty dostarczyły definitywnego dowodu na istnienie dwóch rodzajów ostrych zapaleń wątroby różniących się drogą transmisji i okresem wylegania, po latach zostały poddane ocenie moralnej i dziś stanowią jedną z niechlubnych kart historii medycyny [17]. Pierwszy zidentyfikowano czynnik etiologiczny *serum hepatitis* o długim okresie wylegania – wirus zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV), odkryty w 1967 r. przez Blumberga [18]. W 1973 r. Feinstone i wsp. zaobserwowali w mikroskopie elektronowym w stolcu chorych na żółtaczkę cząstki wirusa zapalenia wątroby typu A (*hepatitis A virus* – HAV) odpowiedzialnego za *epidemic hepatitis* z krótkim okresem wylegania [19]. Pełną sekwencję genomu wirusa opisali Cohen i wsp. w 1987 r. [20].

Wirus zapalenia wątroby typu A to bezotczkowy, sferyczny wirus o średnicy 27 nm należący do rodziny *Picornaviridae*. Jego materiał genetyczny stanowi

jedna nić RNA długości 7,5 kb o dodatniej polaryzacji (ssRNA+). Opisano tylko 1 serotyp wirusa oraz 7 genotypów (I–VII) o odmiennym rozmieszczeniu geograficznym. Zachorowania u ludzi powodują genotypy I–III oraz VII. Wirus zapalenia wątroby typu A nie ma bezpośrednich właściwości cytopatycznych. Uszkodzenie komórek wątroby jest skutkiem odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego, a nie replikacji wirusa. Jest on odporny na czynniki zewnętrzne, takie jak niska i umiarkowanie wysoka temperatura (wirus zachowuje stabilność w temperaturze od –20°C do 4°C), niskie pH, związki fenolu i alkohole, jak również detergenty, chloroform i 20-procentowy eter. Inaktywowany jest przez gotowanie, duże stężenie formaliny, promieniowanie ultrafioletowe, autoklawowanie oraz środki dezynfekcyjne zawierające chlor [21–23].

## EPIDEMIOLOGIA

Rezerwuarem i źródłem zakażenia HAV jest człowiek. Choroba jest szeroko rozpowszechniona i występuje na całym świecie. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) rocznie stwierdza się ok. 1,2–1,4 miliona zakażeń HAV, z czego blisko połowa dotyczy krajów azjatyckich. W zależności od odsetka osób z cechami przebytego zakażenia HAV wyróżnia się regiony o niskiej (< 15%, północna i zachodnia Europa, Ameryka Północna, Japonia i Australia), pośredniej (15–50%, południowa i środkowo-wschodnia Europa) oraz wysokiej (> 50%, kraje Afryki, Azji, Ameryki Południowej i Środkowej) endemiczności choroby. Większa częstość infekcji w populacji wiąże się ze złymi warunkami socjoekonomicznymi (duża gęstość zaludnienia, niska jakość wody pitnej, brak kanalizacji, zły poziom sanitarno-higieniczny i niskie dochody ludności) [24]. Regiony o wysokiej seroprewalencji zakażeń HAV cechują zachorowania we wczesnym dzieciństwie, zwykle asymptomatyczne, oraz wysoki stopień uodpornienia dorosłych (w krajach Afryki Subsaharyjskiej ponad 90% osób do 10. roku życia ma przeciwciała anty-HAV-IgG), co powoduje, że ryzyko wystąpienia epidemii jest małe. W regionach o średniej endemiczności infekcje u dzieci i osób młodych są rzadkie, dlatego większość osób dorosłych jest wrażliwa na zakażenie i ryzyko wystąpienia epidemii jest duże; co kilka, kilkanaście lat pojawiają się epidemie wyrównawcze. W regionach o niskiej endemiczności HAV na zakażenie szczególnie narażeni są dorośli z grup wysokiego ryzyka – homoseksualni mężczyźni, osoby stosujące narkotyki dożylnie, osoby podróżujące do krajów o wysokiej endemiczności. Szacuje się, że w Polsce blisko 80% populacji w wieku do 55 lat jest nieuodpor-

niona, a wśród osób do 40. roku życia zaledwie 6,5% osób ma cechy przebytego zakażenia.

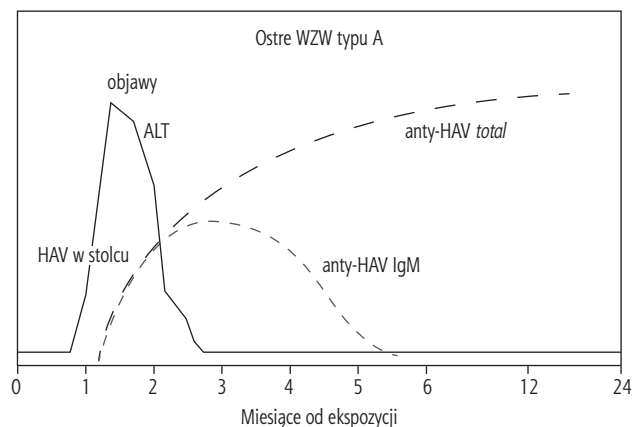
Do infekcji HAV dochodzi najczęściej drogą fekalno-oralną poprzez zanieczyszczoną fekaliami wodę (wód) i pokarmy, zwłaszcza niedogotowane lub surowe, stąd potoczna nazwa choroby – żółtaczka pokarmowa [25, 26]. Zakażenia szerzące się przez wodę i żywność odpowiadają za zachorowania epidemiczne. Największa epidemia wirusowego zapalenia wątroby typu A (WZW typu A) w czasach nowożytnych, w trakcie której zachorowało prawie 300 tysięcy osób, miała miejsce w 1988 r. w Szanghaju i była spowodowana spożywaniem owoców morza [27]. Opisywano również epidemie, których źródłem były mrożone owoce, sałata, napoje chłodzące, jak również wywołane pływaniem w basenie z zainfekowaną wodą [28, 29]. Możliwa jest też infekcja poprzez bezpośredni kontakt z osobą zakażoną (choroba brudnych rąk) oraz transmisja poprzez kontakt seksualny. Dotyczy to zwłaszcza mężczyzn homoseksualnych (*men who have sex with men* – MSM) i wiąże się z kontaktami oralnymi i analnymi. Zakażenia wskutek bezpośredniej styczności z chorym odpowiadają z reguły za zachorowania sporadyczne. Teoretycznie do infekcji może także dojść drogą krwiopochodną poprzez kontakt z krwią osoby będącej w okresie wylegania choroby, np. przez transfuzję krwi, stosowanie skażonych igieł u narkomanów, wykonywanie tatuażu czy akupunktury niesterylnymi narzędziami, jednak praktycznie zdarza się to rzadko.

W Europie, w krajach o niskiej endemiczności HAV, od 2016 r. obserwuje się wzrost liczby zachorowań głównie mężczyzn w wieku 18–50 lat o orientacji homoseksualnej [30–34]. Mimo drogi zakażenia typowej dla przypadków sporadycznych zachorowania te mają charakter epidemiczny. Częścią tej europejskiej epidemii jest wyraźne zwiększenie liczby ostrych zakażeń HAV w Polsce obserwowane od marca 2017 r. Do końca 2017 r. zgłoszono łącznie 3072 przypadki (zapadalność 7,99 na 100 tysięcy), najwięcej w województwie mazowieckim, śląskim i wielkopolskim, podczas gdy zgodnie z danymi nadzoru epidemiologicznego w ostatnich latach liczba zachorowań utrzymywała się na względnie niskim poziomie i stwierdzano tylko kilkadziesiąt przypadków WZW typu A rocznie (w 2014 r. – 76, w 2015 r. – 49, w 2016 r. – 35). Poprzednia epidemia w Polsce miała miejsce w 1996 r., wówczas największą liczbę zakażeń stwierdzono w pasie nadmorskim.

## PRZEBIEG KLINICZNY

Wirus zapalenia wątroby typu A jest czynnikiem etiologicznym ostrego WZW typu A, samoograniczającej się martwiczo-zapalnej choroby miąższu wątroby. Okres wylegania wynosi 15–50 dni, średnio ok. 4 ty-

godni. Wirus wykrywany jest w stolcu osoby chorej 14–21 dni przed wystąpieniem objawów i utrzymuje się do 7 dni po ich wystąpieniu – jest to okres najwyższej zakaźności pacjenta. Choroba często przebiega bezobjawowo lub subklinicznie, zwłaszcza u dzieci do 6. roku życia. Ostre objawowe zapalenie wątroby ma z reguły łagodny przebieg kliniczny, natomiast cięższy przebieg zdarza się u osób po 50. roku życia oraz pacjentów z chorobami wątroby o innej etiologii. Po okresie inkubacji następuje trwająca kilka dni faza objawów prodromalnych z gorączką, objawami grypopodobnymi lub żołądkowo-jelitowymi, a następnie faza ostra z zażółceniem białkówek i skóry, ściemnieniem moczu i bólem w prawym podżebrzu spowodowanym powiększeniem wątroby. U starszych dzieci i młodzieży choroba może przebiegać bez żółtaczki. Objawy ustępują samoistnie w ciągu kilku, kilkunastu dni i zaczyna się faza zdrowienia [35–37]. Ostre WZW typu A może przebiegać nietypowo w postaci cholestatycznej z przedłużającą się żółtaczką, świądem skóry i acholią stolca oraz w postaci nawracającej, kiedy po okresie poprawy klinicznej i parametrów laboratoryjnych następuje nawrót objawów [38]. Bardzo rzadko choroba ma postać piorunującą z cechami niewydolności wątroby i zagrożeniem życia (poniżej 1% przypadków) [39]. Rokowanie w ostrym WZW typu A jest dobre, a śmiertelność podczas epidemii nie przekracza 0,1%. Do rzadkich powikłań choroby zalicza się: zapalenie naczyń skórných, stawów, niedokrwistość aplastyczną, małopłytkowość, zapalenie trzustki, kłębuszkowe zapalenie nerek z zespołem nerczycowym, pojedyncze zapalenie nerwu, zapalenie mózgu, poprzeczne zapalenie rdzenia oraz zespół Guillaina-Barrégo. W patogenezie tych powikłań postulowany jest mechanizm immunologiczny [40, 41]. Opisywano również przypadki indukowania autoimmunologicznego zapalenia wątroby przez HAV [42]. Zakażenie tym wirusem nigdy nie prowadzi do przewlekłego zapalenia wątroby ani marskości, a przebieg choroby zapewnia odporność do końca życia.



RYCINA 1. Przebieg ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu A

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić inne ostre infekcyjne zapalenia wątroby o podłożu wirusowym (HBV, HCV, HDV, EBV, CMV, HSV), bakteryjnym (leptospiroza, gruźlica, gorączka Q) i pierwotniakowym (malaria), toksyczne uszkodzenie wątroby (leki, alkohol, toksyny muchomora sromotnikowego), niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, ostrą postać choroby Wilsona, ostre kardiogenne uszkodzenie wątroby, koljkę żółciową, jak również zaostrzenie przewlekłego zapalenia wątroby (ryc. 1).

## DIAGNOSTYKA

Rozpoznanie choroby opiera się na wykryciu metodami serologicznymi specyficznych przeciwciał anti-HAV w klasie IgM, które pojawiają się w surowicy pacjenta w ciągu kilku dni od początku objawów. U ok. 10% chorych pierwsze oznaczenie IgM anti-HAV może być ujemne, dlatego w przypadku klinicznego podejrzenia WZW typu A wskazane jest powtórzenie badania po kilku dniach. Przeciwciała w klasie IgM są wykrywane u 100% pacjentów 2 dni po szczycie aktywności ALT i utrzymują się przez ok. 3–6 miesięcy. Badanie anti-HAV *total* nie ma znaczenia klinicznego, ponieważ przeciwciała w klasie IgG utrzymują się wiele lat po przebytej infekcji, prawdopodobnie do końca życia. Oznaczenie HAV-RNA w surowicy metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR) wykonywane jest jedynie w celach naukowych i nie znajduje zastosowania w diagnostyce. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zwiększenie stężenia aminotransferaz z przewagą ALT (średnie stężenie 1500–2000 U/ml, maksymalne wartości na początku objawowej fazy ostrej), stężenia bilirubiny w postaci żółtaczkowej, stężenia  $\gamma$ -glutamylotransferazy (GGTP) oraz ALP w postaci cholestatycznej. Istotne jest monitorowanie parametrów krzepnięcia. Wzrost wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) może świadczyć o rozwijającej się niewydolności wątroby. Normalizacja parametrów biochemicznych następuje zwykle w ciągu 1–6 tygodni od wystąpienia objawów klinicznych [36].

## TERAPIA

Leczenie pacjenta z ostrym WZW typu A jest wyłącznie objawowe. Zaleca się izolację chorego w celu ograniczenia szerzenia się zakażenia, chociaż nie ma to istotnego znaczenia ze względu na fakt, że pacjent jest zakaźny jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych. W większości stabilnych przypadków hospitalizacja nie wydaje się niezbędna. Należy jedynie pouczyć chorego o konieczności ograniczenia kontaktów z innymi osobami oraz ścisłego przestrzegania zasad

higieny osobistej. Hospitalizacji wymagają pacjenci z ciężkim przebiegiem klinicznym choroby. W rzadkich przypadkach przebiegających z piorunującym zapaleniem może być potrzebna transplantacja wątroby, chociaż przeżywalność nawet bez przeszczepu wynosi 60%, a po zabiegu możliwe są ponowne infekcje przeszczepionego narządu [43].

## PROFILAKTYKA

Zapobieganie zakażeniom HAV polega na przestrzeganiu zasad higieny osobistej (mycie rąk – wirus może przetrwać na opuszkach palców do 4 godzin), zapewnieniu dostępu do czystej wody przeznaczonej do spożycia, właściwym odprowadzaniu ścieków (z przestrzeganiem strefy ochrony ujęć wody pitnej). Zaleca się podgrzewanie produktów spożywczych do temperatury minimum 85°C przez co najmniej 1 minutę. Ważne jest także odsunięcie od przygotowywania posiłków i kontaktu z żywnością osób chorych na WZW typu A.

Najskuteczniejszą metodą zapobiegania zakażeniom HAV są szczepienia profilaktyczne dostępne od lat 90. XX wieku [44]. W krajach o wysokiej seroprevalencji HAV nie odgrywają one istotnej roli, ponieważ większość osób ulega bezobjawowemu zakażeniu we wczesnym dzieciństwie, co skutecznie chroni je przed jawnym klinicznie zachorowaniem w życiu dorosłym [45]. W rejonach o niskiej i pośredniej endemiczności szczepienia rekomenduje się dzieciom powyżej 1. roku życia, jak również osobom z grup ryzyka, do których należą: podróżujący do krajów endemicznych (również wojsko), mieszkańcy krajów o wysokiej endemiczności, osoby opiekujące się dziećmi z krajów endemicznych, MSM, osoby z przewlekłymi chorobami wątroby (przewlekłe zapalenie wątroby typu B i C), z zaburzeniami krzepnięcia, osoby stosujące narkotyki, pracownicy medyczni, laboranci mający kontakt z materiałem zakaźnym, osoby pracujące z żywnością. Przed zaszczepieniem osób dorosłych należy rozważyć wykonanie badania na obecność przeciwciał anti-HAV w klasie IgG.

Szczepionki przeciwko WZW typu A zawierają HAV inaktywowany formaldehydem i adsorbowany na związkach glinu. Mają postać preparatów pojedynczych lub skojarzonych. Na świecie stosuje się kilka rodzajów szczepionek iniekcyjnych przeciwko WZW typu A. W Polsce dostępne są dwa preparaty monowalentne przeciwko WZW typu A – Avaxim i Havrix, oraz jeden skojarzony – Twinrix. Avaxim to szczepionka przeznaczona dla osób powyżej 16 lat, Havrix Junior – dla dzieci w wieku 1–18 lat, a Havrix Adult – dla osób w wieku 19 lat i powyżej. Szczepionki podaje się domięśniowo w okolicę mięśnia naramiennego, u małych dzieci w przednioboczną część uda,

a u osób ze skłonnością do krwawień można je podać podskórnie. Schemat szczepień składa się z dwóch dawek: pierwotnej i uzupełniającej – po 6–12 miesiącach od początku szczepienia [46]. Pełną ochronę uzyskuje się już po pierwszej dawce, a cały cykl szczepień zapewnia ochronę na co najmniej 10 lat [47]. Mimo że pełne szczepienie obejmuje dwie dawki, dostępne są publikacje o trwałej skuteczności pojedynczej dawki szczepionki przeciwko WZW typu A [48, 49]. Szczepionkę poliwalentną Twinrix stosuje się w profilaktyce HAV i HBV u osób powyżej 16. roku życia, a cykl szczepienia składa się z 3 (0, 1. i 6. miesiąc) lub 4 dawek (0, 7. dzień, 21. dzień, 12. miesiąc) w przypadku szybkiej immunizacji. W niektórych krajach azjatyckich (Chiny, Indie, Filipiny, Tajlandia) i w Gwatemali dostępna jest szczepionka przeciwko WZW typu A zawierająca żywego atenuowanego HAV, którą stosuje się podskórnie w jednej dawce. Szczepienia profilaktyczne są bezpieczne i wysoce efektywne. Chronią przed zachorowaniem przez 10–20 lat. Dzięki ich wprowadzeniu w krajach o niskiej i pośredniej endemiczności liczba zakażeń HAV we wszystkich grupach wiekowych zmniejszyła się znacząco [50, 51].

Szczepionka przeciwko WZW typu A jest też stosowana w ramach profilaktyki poekspozycyjnej. Stanowi jedną ze swoistych metod ograniczania zasięgu epidemii [52]. Profilaktyka poekspozycyjna powinna być wdrożona jak najszybciej, nie później niż 2 tygodnie od momentu narażenia. U osób od 1. do 40. roku życia stosuje się pojedynczą dawkę szczepionki, a powyżej 40. roku życia zaleca się domięśniowe podanie preparatu swoistej immunoglobuliny ISG (w razie braku dostępności rekomenduje się szczepienie pojedynczą dawką). Profilaktyka poekspozycyjna poprzez stosowanie swoistej immunoglobuliny jest zalecana noworodkom i niemowlętom, a także osobom immunoniekompetentnym, pacjentom z przewlekłymi chorobami wątroby oraz w razie przeciwwskazań do szczepień [53].

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

## PIŚMIENICTWO

- Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 35-58.
- Foncsa JC. History of viral hepatitis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010; 43: 322-30.
- McDonald S. Acute yellow atrophy of the liver. *Edin Med J* 1908; 1: 83-8.
- Findlay GM, Dunlop JL, Brown HC. Observations on epidemic catarrhal jaundice. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1931; 25: 7-24.
- Barber H. Infective hepatic jaundice. *Br Med J* 1937; 1: 67-8.
- Cockayne EA. Catarrhal jaundice, sporadic and epidemic, and its relation to acute yellow atrophy of the liver. *Q J Med* 1912; 6: 1-29.
- Edwards LRL. An outbreak of epidemic catarrhal jaundice. *Br Med J* 1943; 1: 474-5.
- Glover JA, Wilson J. An extensive epidemic of catarrhal jaundice. *Lancet* 1931; 1: 722-5.
- Havens Jr WP. Experiment in cross immunity between infectious hepatitis and homologous serum jaundice. *Proc Soc Exp Biol Med* 1945; 59: 148-50.
- Havens WP. The etiology of infectious hepatitis. *JAMA* 1947; 134: 653-5.
- Lisney AA. Epidemic catarrhal jaundice in school children. *Br Med J* 1937; 1: 703-6.
- Martin CJ. Concerning the pathology and etiology of the infectious jaundice common at the Dardenelles, 1915. *Br Med J* 1917; 1: 445-7.
- Pickles WN. Epidemic catarrhal jaundice: an outbreak in Yorkshire. *Br Med J* 1930; 1: 944-6.
- Pinniger WJH. A series cases of catarrhal jaundice occurring in epidemic form. *Br Med J* 1911; 2: 1353.
- Meyer JL. History of the research on differentiating hepatitis A and B. *Hist Philos Sci* 1992; 14: 93-111.
- Krugman S, Giles JP, Hammond J. Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection. *JAMA* 1967; 200: 365-73.
- Robinson WM, Unruh BT. The Hepatitis Experiments at the Willowbrook State School. *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*. Oxford University Press 2008; 80.
- Trepo C. A brief history of hepatitis milestones. *Liver Int* 2014; 34 Suppl 1: 29-37.
- Feinstone SM, Kapikan AZ, Purceli RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science* 1973; 182: 1026-8.
- Cohen JI, Rosenblum B, Ticehurst JR, et al. Complete nucleotide sequence of an attenuated hepatitis A virus: comparison with wild-type virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 2497-501.
- Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology* 2006; 43 (2 Suppl. 1): S164-72.
- Lemon SM, Ott JJ, Van Damme P, Shouval D. Type A viral hepatitis: a summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *J Hepatol* 2018; 68: 167-84.
- Vaughan G, Goncalves Rossi LM, Forbi JC, et al. Hepatitis A virus: host interactions, molecular epidemiology and evolution. *Infect Genet Evol* 2014; 21: 227-43.
- Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* 2010; 28: 6653-7.
- Pebody RG, Leino T, Ruutu P, et al. Foodborne outbreaks of hepatitis A in a low endemic country: an emerging problem? *Epidemiol Infect* 1998; 120: 55-9.
- Sattar SA, Jason T, Bidawid S, Farber J. Foodborne spread of hepatitis A: recent studies on virus survival, transfer and inactivation. *Can J Infect Dis* 2000; 11: 159-63.
- Cooksley WG. What did we learn from the Shanghai hepatitis A epidemic? *J Viral Hepat* 2000; 7 Suppl 1: 1-3.
- Beller M. Hepatitis A outbreak in Anchorage, Alaska, traced to ice slush beverages. *West J Med* 1992; 156: 624-7.
- Mahoney FJ, Farley TA, Kelso KY, et al. An outbreak of hepatitis A associated with swimming in a public pool. *J Infect Dis* 1992; 165: 613-8.
- Beebejaun K, Degala S, Balogun K, et al. Outbreak of hepatitis A associated with men who have sex with men (MSM), England, July 2016 to January 2017. *Euro Surveill* 2017; 22: 30454.
- Charre C, Ramiere C, Roque-Afonso AM, et al. Hepatitis A outbreak in HIV-infected MSM and in PeEP using MSM despite a high level of immunity, Lyon, France, January to

- June 2017. *Euro Surveill* 2017; 22: doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.48.17-00742.
32. Freidl GS, Sonder GJ, Bovée LP, et al. Hepatitis A outbreak among men who have sex with men (MSM) predominantly linked with the EuroPride, the Netherlands, July 2016 to February 2017. *Euro Surveill* 2017; 22: 30468.
  33. Penot P, Colombier MA, Maylin S, et al. Hepatitis A infections in men who have sex with men using HIV PrEP in Paris. *BMJ Case Rep* 2018; 2018: pii: bcr-2017-222248.
  34. World Health Organization (WHO) Hepatitis A outbreaks mostly affecting men who have sex with men – European Region and the Americas. Geneva: WHO; 7 Jun 2017.
  35. Wawrzynowicz-Syczewska M. Wirusowe zapalenie wątroby typu A. W: Choroby zakaźne i pasożytnicze. Cianciara J, Juszczyk J (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007.
  36. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 10<sup>th</sup> ed. Blackwell Scientific, London 1997.
  37. Mackinney-Novelo I, Barahona-Garrido J, Castillo-Albarran F, et al. Clinical course and management of acute hepatitis A infection in adults. *Ann Hepatol* 2012; 11: 652-7.
  38. Glikson M, Galun E, Oren R, et al. Relapsing hepatitis A: review of 14 cases and literature survey. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 14-23.
  39. O'Grady J. Management of acute and fulminant hepatitis A. *Vaccine* 1992; 10 (Suppl 1): S21-3.
  40. Ciocca M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine* 2000; 18 (Suppl 1): S71-4.
  41. Jeong SH, Lee HS. Hepatitis A: clinical manifestations and management. *Intervirology* 2010; 53: 15-9.
  42. Vento S, Garofano T, Di Perri G, et al. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet* 1991; 337: 1183-7.
  43. Gane E, Sallie R, Saleh M, et al. Clinical recurrence of hepatitis A following liver transplantation for acute liver failure. *J Med Virol* 1995; 45: 35-9.
  44. Melgaco J, Morgado LN, Santiago MA. A single dose of inactivated hepatitis A vaccine promotes HAV-specific memory cellular response similar to that induced by a natural infection. *Vaccine* 2015; 33: 3813-20.
  45. Franco E, Meleleo C, Serino L, et al. Hepatitis A: epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol* 2012; 4: 68-73.
  46. Bell BP. Hepatitis A vaccine. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13: 165-73.
  47. Ott JJ, Irving G, Wiersma ST. Long-term protective effects of hepatitis A vaccines. A systematic review. *Vaccine* 2012; 31: 3-11.
  48. Ott JJ, Wiersma ST. Single-dose administration of inactivated hepatitis A vaccination in the context of hepatitis A vaccine recommendations. *Int J Infect Dis* 2013; 17: e939-44.
  49. Uruena A, Gonzales JE, Rearte A, et al. Single-dose universal hepatitis A immunization in one-year-old children in Argentina: high prevalence of protective antibodies up to 9 years after vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 1339-42.
  50. Carrillo-Santistevan P, Tavošchi L, Severi E, et al. ECDC HAV Expert Panel Seroprevalence and susceptibility to hepatitis A in the European Union and European Economic Area: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: e306-19.
  51. Jacobsen KH, Koopman JS. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review. *Epidemiol Infect* 2004; 132: 1005-22.
  52. Parron I, Planas C, Godoy P, et al. Effectiveness of hepatitis A vaccination as post-exposure prophylaxis. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13: 423-7.
  53. Camps-Outcalt D. CDC provides advice on recent hepatitis A outbreaks. *J Fam Pract* 2018; 67: 30-2.

# Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu E – aktualizacja stanu wiedzy

## Hepatitis E virus infections – an update

Maciej Bura<sup>1,2</sup>, Aleksandra Bura<sup>2</sup>,  
Iwona Mozer-Lisewska<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Nabytych Niedoborów Odporności, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Oddział Zakaźny, Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia w Poznaniu

**ADRES DO KORESPONDENCJI:** Maciej Bura, Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Nabytych Niedoborów Odporności, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań, tel.: +48 61 873 93 76, faks: +48 61 873 92 90, e-mail: mbura@umed.poznan.pl

### STRESZCZENIE

Przez długi czas nie doceniano skali zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu E (HEV) w Europie. W ostatniej dekadzie HEV stał się ważnym patogenem w krajach tej części świata. Ostatnio potwierdzono jego obecność również w Polsce. W krótkim artykule poglądowym przedstawiamy aktualną wiedzę na temat HEV oraz epidemiologii, obrazu klinicznego, rozpoznawania i leczenia zakażeń tym wirusem.

**SŁOWA KLUCZOWE:** wirus zapalenia wątroby typu E, zakażenie, zapalenie wątroby, rybawiryna.

### ABSTRACT

The burden of hepatitis E virus (HEV) infections in Europe has been underestimated for a long time. Over the last decade HEV has become an important pathogen in countries of this part of the world. Its presence was recently confirmed in Poland. In this short review, we summarize the current knowledge about the virus itself, as well as the epidemiology, clinical presentation, diagnostics, and treatment of HEV infection.

**KEY WORDS:** hepatitis E virus, infection, hepatitis, ribavirin.

### WSTĘP

Terminem wirus zapalenia wątroby typu E (*hepatitis E virus* – HEV) określa się grupę małych wirusów przypisanych obecnie do specjalnie dla nich utworzonej rodziny *Hepeviridae* [1]. Jej przedstawiciele cechuje ikozaedralna symetria kapsydu tworzącego bezosłonkowe, sferyczne wiriony o wielkości 27–34 nm, wydzielane z kałem. W krwiobiegu HEV występuje w formie niby-osłonkowej (*quasi-enveloped*, eHEV), tj. otoczony błonami „pożyczonymi” z komórki gospodarza [2] – te cząstki wirusowe charakteryzuje mniejsza gęstość oraz większa średnica (ok. 50 nm). Genom HEV stanowi jednoniciowy RNA o dodatniej polarności i długości ok. 7200 par zasad. Obejmuje on 3 ramki odczytu (*open-reading frame* – ORF1-3). ORF1 koduje białka niestrukturalne o rozmaitych funkcjach (np. metylotransferaza, papainopodobna proteaza cysteinowa,

helikaza RNA oraz RNA-zależna polimeraza RNA). ORF2 zawiera informację o budowie białka kapsydu, a ORF3 (nakładająca się na ORF2) koduje małą fosfoproteinę związaną z tworzeniem oraz uwalnianiem z zakażonych komórek wirionów potomnych. Hepewirusy zdolne do zakażenia człowieka (genotypy 1, 2, 3, 4 i 7, tj. odpowiednio HEV-1, HEV-2, HEV-3, HEV-4 i HEV-7) zaliczane są do rodzaju *Orthohepevirus* i wraz z innymi wariantami stwierdzanymi u niektórych ssaków współtworzą gatunek *Orthohepevirus A*. W obrębie genotypów wyróżnia się również dość liczne podtypy. Ich znajomość jest przydatna dla celów epidemiologii molekularnej.

Wyodrębnia się dwie grupy genotypów HEV zdolnych do zakażenia człowieka. Mają one nieco odmienną charakterystykę epidemiologiczno-kliniczną. HEV-1 oraz dużo rzadziej spotykany HEV-2 wywołują infekcje wyłącznie u ludzi w krajach rozwijających się

Azji i Afryki. Są one przyczyną zarówno zachorowań sporadycznych, jak i epidemii (nierzadko o znacznym zasięgu) ostrego zapalenia wątroby (OZW) typu E związanego z kontaminacją wody pitnej. Zakażenia te stanowią duże zagrożenie dla kobiet w ciąży [3]. HEV-3 i HEV-4 to warianty wirusa mające rezerwuary zwierzęce. Odpowiadają one przede wszystkim za sporadyczne przypadki OZW typu E, rzadziej – za niewielkie epidemie *hepatitis E* w krajach uprzemysłowionych. Ekspozycja na te odmiany wirusa w czasie ciąży nie skutkuje ciężkimi powikłaniami typowymi dla wyłącznie „ludzkich” wariantów HEV. W szczególnych okolicznościach genotypy zoonotyczne mogą prowadzić do przewlekłego zapalenia wątroby (PZW) typu E.

W ostatnich latach nastąpił istotny wzrost zainteresowania tematyką zakażeń HEV nabytych lokalnie w krajach uprzemysłowionych, w tym w Europie.

W związku z szybkim przyrostem wiedzy w tym zakresie w niniejszym artykule proponujemy przegląd wybranych informacji dotyczących tej problematyki, dokonany na podstawie aktualnego piśmiennictwa.

Elementarne wiadomości dotyczące WZW typu E przedstawiliśmy w poprzedniej publikacji [4].

## EPIDEMIOLOGIA

Obecnie wiadomo, że autochtoniczne zakażenia HEV-3 występują powszechnie w Europie. W uderzającym kontraście do klasycznych poglądów na temat infekcji tym wirusem (dotyczących przede wszystkim HEV-1) pozostaje fakt, że w niektórych krajach są one rozpoznawane częściej niż przypadki związane z podróżami do regionów postrzeganych tradycyjnie jako wysoce endemiczne (gdzie zwykle przeważa HEV-1) [5, 6].

Przyjmując zasady klasyfikacji zaproponowanej przez Petrika i wsp. [7], można wyróżnić w Europie kraje o wysokiej (> 20%), pośredniej (10–20%) oraz niskiej (< 10%) seroprewalencji HEV. Wyraża ona rozpowszechnienie anty-HEV IgG jako markera ekspozycji na omawianego wirusa w badanych populacjach. Na tej podstawie do pierwszej grupy można zaliczyć (w nawiasach podano prewalencję tych przeciwciał u krwiodawców określoną za pomocą testu o wysokiej czułości): Niemcy (34,3%) [8], Holandię (26,7%) [9] i Francję (22,4%) [10], do drugiej – Austrię (13,5%) [11], Anglię (16%) [12] i Danię (19,8%) [13], a do ostatniej – Irlandię (5,3%) [14] i Szwecję (6,1%) [15]. Jak wynika z niedawno opublikowanych badań rodzimych, przeprowadzonych niezależnie przez ośrodek poznański [16] oraz – na dużo większą skalę – przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie [17], Polska należy do krajów o bardzo wysokiej ogólnej seroprewalencji HEV (43,5%). Warto zauważyć, że rozpowszechnienie anty-HEV w niektórych woje-

wództwach odpowiada częstości narażenia na omawianego wirusa na terenach klasycznie postrzeganych jako hiperendemiczne (kraje rozwijające się w Azji) [18]. Patrząc na problem infekcji HEV w Polsce przez pryzmat tych danych, trzeba stwierdzić, że zagadnienie to nie zyskało dotąd należnego mu zainteresowania, m.in. ze strony środowiska hepatologicznego.

Najczęściej wysokie wartości seroprewalencji w zakresie anty-HEV IgG w Europie tłumaczy się konsumpcją produktów pochodzących od głównych zwierząt rezerwuarnych.

Uznawanymi źródłami HEV dla człowieka są świnie, dziki oraz niektórzy przedstawiciele jeleniowatych [19]. Potwierdzono, że spożywanie niepoddanych odpowiedniej obróbce termicznej pokarmów zawierających mięso lub wątrobę tych zwierząt niesie ze sobą ryzyko infekcji. Ostatnio pojawiły się dowody na znaczenie innych rezerwuarnych zwierzęcych.

W dużej analizie z Francji wykazano, że warianty wirusa izolowane od królików (HEV-3-ra) mogą również niekiedy (0,5% ocenianych izolatów) wywoływać zakażenia u ludzi [20]. Interesujące jest, że w żadnym z 5 opisanych przypadków pacjenci nie mieli bezpośredniego kontaktu ze wspomnianymi zwierzętami. Powszechną ekspozycję na HEV (potwierdzoną także izolacją materiału genetycznego wirusa) stwierdzono u królików na terenie Niemiec [21], co nakazuje uwzględnić potencjalną rolę tego rezerwuarnu u naszych zachodnich sąsiadów.

Ponadto w 2016 r. opisano pojedyncze zachorowanie na PZW typu E u chorego po przeszczepieniu wątroby, wywołane przez występujący u wielbłądów HEV-7 [22]. Pacjent regularnie spożywał produkty (mięso, mleko) pochodzące od tych zwierząt.

Zaskakujące wnioski wypływają z badań przeprowadzonych w Chinach na krowach [23] oraz kozach [24] – również one mogą stanowić źródło wirusa dla człowieka. W niektórych regionach Państwa Środka wykazano istotne podobieństwo izolatów HEV uzyskanych od świń, ludzi, krów i kóz, sugerujące transmisję wirusa między tymi gatunkami [24]. Podobne spostrzeżenia z Włoch dotyczą kóz i świń [25]. Warto wspomnieć, że pochodzącej z Chin obserwacji odnośnie do obecności HEV w mleku krowim [23] nie potwierdziła praca autorów niemieckich [26]. Sprawa wymaga dalszych badań.

Same kwestie kulinarne nie tłumaczą powszechnego kontaktu z HEV. W związku z tym rolę w tym zakresie muszą odgrywać inne czynniki, najprawdopodobniej szeroko pojęte narażenie środowiskowe. Może to być ekspozycja na inne zwierzęta, których dziś nie sposób określić mianem rezerwuarnych, ponieważ dotąd nie izolowano od nich HEV-RNA. Potencjalnym źródłem infekcji są również wody powierzchniowe i re-



kreacyjne, a nawet woda pitna [10, 27]. Określenie tych dodatkowych czynników jest wyzwaniem przyszłości.

Zaobserwowano, że rozmiary narażenia na tego wirusa na naszym kontynencie istotnie zmieniają się w czasie. W ostatnich dwóch dekadach stwierdzono różnokierunkowe trendy w tym zakresie, co najmniej w niektórych krajach europejskich, np. zmniejszenie ekspozycji na HEV wykazano w Niemczech [8] oraz w Danii [13], a jej wzrost – w Holandii [28]. Przyczyny takiego stanu rzeczy nie są znane.

Nurtująca jest także transmisja wirusa podczas bezpośrednich kontaktów międzyludzkich. Choć wiele pośrednich przesłanek przemawia za znaczeniem tej drogi przenoszenia się HEV, to brakuje solidnych dowodów naukowych potwierdzających te przypuszczenia [29, 30].

## WIRUS ZAPALENIA WĄTROBY TYPU E I PRZETACZANIE KRWI LUB PREPARATÓW KRWIOPACHODNYCH

Ryzyko transfuzyjnego zakażenia HEV (*transfusion-transmitted HEV infection – HEV-TTI*), także w krajach rozwiniętych, jest faktem. Potwierdzone przypadki takich zdarzeń w Europie odnotowano w Wielkiej Brytanii [31, 32], we Francji [33], w Hiszpanii [34] oraz w Niemczech [35].

Co istotne, krwiodawcy z wirusią HEV zwykle nie mają objawów klinicznych, tylko w części przypadków stwierdza się podwyższone parametry biochemiczne, często nie wykrywa się przeciwciał anti-HEV.

W zidentyfikowanych incydentalnych HEV-TTI zauważono stosunkowo dużą rozbieżność dawek wirusa. Choć zwykle są to wartości przekraczające  $5,0 \times 10^4$  IU HEV-RNA, to opisano transmisję HEV przy dawce 7056 IU HEV-RNA [35]. Z drugiej strony udokumentowano brak przeniesienia zakażenia pomimo przetoczenia biorcy łącznej dawki  $2,5 \times 10^6$  IU HEV-RNA [36].

Mimo że zagrożenie HEV-TTI jest realne i budzi niepokój, zwłaszcza w przypadku biorców preparatów krwiopochodnych obciążonych niedoborami odporności (ryzyko wystąpienia PZW typu E; patrz dalej), to należy podkreślić, że takie incydenty zdarzają się rzadko [32, 37]. Dane z hiperendemicznego regionu we Francji sugerują, że przetoczenia preparatów krwiopochodnych nie są głównym źródłem zakażeń HEV nawet dla pacjentów wysokiego ryzyka PZW typu E, tj. chorych po przeszczepieniu narządów litych [38].

Uważa się, że ryzyko wystąpienia HEV-TTI jest istotnie niższe w stosunku do ekspozycji pokarmowej oraz szeroko pojętego narażenia środowiskowego [39]. W związku z powyższym korzyści z badań przesiewowych krwiodawców mogą ujawnić się wyraźnie tylko, jeśli nastąpi radykalne ograniczenie narażenia na HEV z innych potencjalnych źródeł.

W 2018 r. nie budzi już wątpliwości obecność HEV w Polsce. W niedawno opublikowanej pracy Grabarczyka i wsp. [17] potwierdzono wcześniejsze hipotezy dotyczące tego zagadnienia [4, 40]. U 10 spośród badanych krwiodawców (1 : 1266) stwierdzono obecność HEV-RNA w badaniu wstępnym, a u 6 z nich (1 : 2109) – również w powtarzanych oznaczeniach (różne systemy diagnostyczne). Analiza tych nowych informacji wymaga pogłębionej refleksji odnośnie do ewentualnej potrzeby badania krwiodawców lub preparatów krwiopochodnych w Polsce pod kątem HEV.

## PRZEBIEG KLINICZNY ZAKAŻEŃ WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU E

Dane dotyczące seroprevalencji HEV w Europie pokazują jednoznacznie, że zakażenie tym hepewirusem najczęściej jest bezobjawowe, przebiega z niecharakterystycznymi dolegliwościami lub nie jest rozpoznawane pomimo obecności istotnych nieprawidłowości klinicznych. Postacie objawowe OZW typu E przebiegają identycznie jak uszkodzenie wątroby o innej etiologii (również nieinfekcyjne).

Ostatnio opisano co najmniej trzy niewielkie ogniska ekspozycji na omawianego wirusa w krajach uprzemysłowionych, które dają pewien pogląd na to zagadnienie. W niewielkiej, rodzinnej epidemii zakażeń HEV w Andaluzji (południowa Hiszpania) związanych ze spożyciem dziczyzny zidentyfikowano w sumie 9 osób, od których wyizolowano materiał genetyczny HEV-3 o pełnej homologii izolatów. Tylko u pacjenta wskaźnikowego (był to 32-letni mężczyzna zakażony HIV) stwierdzono obecność objawów klinicznych, takich jak osłabienie, biegunka, żółtaczka, wymioty i gorączka. W okresie ich występowania nie wykryto u tego chorego przeciwciał anti-HEV w żadnej z badanych klas, tj. IgM oraz IgG [41]. Z kolei podczas epidemii zakażeń HEV związanych z przyjęciem weselnym w osadzie na jednej z wysepek u wybrzeży zachodniej Francji pobrano krew od 53% ( $n = 52$ ) uczestników tego wydarzenia. W 14 przypadkach stwierdzono przebycie infekcji tym wirusem w przeszłości, a u 17 osób wyniki badań wskazywały na ostre zakażenie, które najczęściej (u 12, tj. 70,6% osób) przebiegało bezobjawowo. Wywiady epidemiologiczne wskazały na spożycie niedogotowanego farszu (którego jednym ze składników była wątroba prosięcia) jako prawdopodobne źródło HEV [42]. W epidemii zakażeń HEV w domu opieki dla osób w podeszłym wieku w Japonii (Hokkaido) łagodne, nieswoiste objawy, ostatecznie przypisane OZW typu E zaobserwowano tylko u 4 spośród 28 pensjonariuszy oraz u jednego dietetyka z rozpoznaną infekcją (co daje razem 5/29, tj. 13,8% zakażeń objawowych). Były to w różnych połączeniach:

bóle brzucha, brak łaknienia, zmęczenie, osłabienie siły mięśniowej oraz nieznaczne problemy oddechowe. Należy dodać, że tylko u 38% (u 11 spośród 29) osób z wykładnikami bieżącej ekspozycji na HEV stwierdzono podwyższone aktywności aminotransferaz [43].

Na szczególną uwagę zasługują te przypadki OZW typu E wywołane przez zoonotyczne warianty wirusa, w których dochodzi do ciężkiego uszkodzenia wątroby. Najczęściej dotyczą one mężczyzn w starszym lub średnim wieku, z wcześniejszą przewlekłą chorobą wątroby (zwykle na tle długotrwałego nadużywania alkoholu) [44, 45]. W takich okolicznościach przebieg zakażenia HEV może być niepomysłny.

Rola omawianego wirusa jako czynnika etiologicznego ostrej niewydolności wątroby była przedmiotem kilku większych analiz retrospektywnych. Ocena 681 pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby (ALF) ze Stanów Zjednoczonych wykazała, że tylko w 3 (0,44%) przypadkach stwierdzono powtarzalną obecność przeciwciał anti-HEV IgM, przy każdorazowo ujemnym wyniku badania molekularnego [46]. Pozostaje to w dużym kontraście do doświadczeń jednego ośrodka z Niemiec, gdzie u 8 spośród 80 chorych (10%) z ALF wykryto HEV-RNA w surowicy [47]. Również w szkockim ośrodku transplantacyjnym u 4 spośród 80 (5%) pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby najbardziej prawdopodobną przyczyną było OZW typu E (3 osoby miały wszystkie markery zakażenia HEV, tj. anti-HEV IgM, anti-HEV IgG oraz HEV-RNA, u czwartej nie wykryto materiału genetycznego wirusa, przy dodatnich wynikach oznaczeń przeciwciał anti-HEV w obu klasach) [48].

Ważnym zagadnieniem związanym z zakażeniami HEV są możliwe manifestacje pozawątrobowe (*extra-hepatic manifestations* – EHMs) indukowane przez tego wirusa. Liczba prawdopodobnych zespołów tego typu jest duża [4]. Zapewne część (większość?) z nich obejmuje jedynie przypadkową koincydencję dwóch problemów o całkowicie odmiennej patogenecie. Niemniej wydaje się, że co najmniej kilka z nich pozostaje w rzeczywistym związku z zakażeniami HEV, chociaż dokładny mechanizm powstawania tych EHMs nie jest poznany. Najbardziej przekonujące dane dotyczą problemów neurologicznych, głównie zespołu Guillain-Barrégo oraz zespołu Parsonage'a-Turnera (neuralgii amiotroficznej), ale w spektrum zainteresowań znajdują się również inne stany z zakresu tej specjalności [4, 49]. Na udział omawianego wirusa w wywoływaniu tych objawów (bezpośrednio lub pośrednio) wskazują dane z badań eksperymentalnych [50] oraz izolacja HEV-RNA z płynu mózgowo-rdzeniowego w części tych przypadków [51].

W ostatnim czasie bardzo dobrze udokumentowano rolę HEV w indukcji pierwotnej choroby limfopro-

liferacyjnej skóry z limfocytów T CD30(+) u 62-letniego mężczyzny z początkowo nawracającymi, a później utrwalonymi zmianami skórnymi oraz biochemicznymi cechami uszkodzenia wątroby [52]. Wykazano zakażenie komórek śródbłonna omawianym wirusem oraz przedstawiono liczne dowody na jego istotne znaczenie w patogenecie choroby u tego pacjenta. Uzyskano ustąpienie zmian skórnych po przeciwwirusowym leczeniu skojarzonym [rybawiryna (RBV) i interferon], które doprowadziło do negatywizacji wcześniej długotrwanie utrzymującej się wiremii.

Powyższy przypadek jest niezwykle interesujący również dlatego, że obrazuje wystąpienie PZW typu E u osoby bez jednoznacznie stwierdzonego niedoboru odporności.

Zagadnienia dotyczące PZW typu E zasługują na odrębny komentarz. Opisanie pierwszych przypadków długotrwałego przebiegu zakażenia HEV [53] zakończyło funkcjonowanie wcześniej obowiązującego paradygmatu, który wykluczał istnienie takich postaci tej infekcji. Oba warianty zoonotyczne HEV (tj. HEV-3 i HEV-4) mogą przechodzić w stan przewlekły. Przewlekłe zapalenie wątroby typu E wiąże się głównie z zakażeniami wywołanymi przez HEV-3, ale coraz więcej danych dotyczy HEV-4 (choć jest to znacznie mniej powszechne zjawisko) [54]. Dziś wiedza o tym, że główną populacją pacjentów zagrożonych przetrwaniem wirusa są osoby po przeszczepieniu narządów litych, jest dobrze ugruntowana. Co więcej, HEV może wywoływać zakażenia przewlekłe u szerszej grupy chorych poddanych różnym rodzajom leczenia immunosupresyjnego. Pragniemy podkreślić doniosłe znaczenie tego faktu również dla sytuacji w Polsce – liczba pacjentów zaliczanych do tej kategorii ciągle się zwiększa, a PZW typu E wiąże się ze znacznym ryzykiem szybkiego postępu uszkodzenia wątroby. Postulujemy, że ta specyficzna populacja może odnieść istotne korzyści zdrowotne wynikające z upowszechnienia testowania w kierunku HEV.

Nie ma pełnej zgodności co do prognozy czasowego definiującego PZW typu E. Zagadnienie to było przedmiotem ciekawej dyskusji pomiędzy ekspertami [55–57].

Sugerujemy, żeby w Polsce przyjąć wykrywalność HEV-RNA przez co najmniej 3 miesiące jako wyznacznik przetrwałego zakażenia tym wirusem.

Należy także wspomnieć o opisie przypadku rozwoju raka wątrobowokomórkowego u chorego z marskością wątroby oraz PZW typu E [58].

## ROZWAŻANIA DIAGNOSTYCZNE

W rozpoznawaniu zakażeń HEV korzysta się z następujących badań: oznaczanie materiału genetycznego wirusa (HEV-RNA), badanie antygeny kapsydowego HEV (HEV Ag) oraz wykrywanie przeciwciał anti-HEV (w klasach: IgM, IgG, IgA oraz całkowitych, tzw. *total*).

Najpowszechniej stosowane są badania serologiczne. W diagnostyce OZW typu E u osób bez niedoborów odporności akceptowane jest testowanie pod kątem obecności anty-HEV IgM oraz IgG (ewentualnie – *total*). Pierwsze z nich są zwykle obecne w momencie występowania objawów klinicznych i/lub podwyższonej aktywności aminotransferaz, natomiast drugie można stwierdzić najczęściej w tym samym czasie lub krótko później. Przeciwciała całkowite mogą być traktowane jako pewnego rodzaju badanie przesiewowe.

Oznaczanie anty-HEV IgA jest rzadko praktykowane w krajach zachodnich, częściej z tego narzędzia diagnostycznego korzysta się w Japonii [43]. Wydaje się, że wykrywanie tych przeciwciał może być użyteczne jedynie jako test uzupełniający w rozpoznawaniu ostrych zakażeń HEV.

Niestety diagnostyka serologiczna omawianej infekcji nie jest pozbawiona wad. Do jej najważniejszych ograniczeń należą niedoskonała swoistość identyfikacji anty-HEV IgM (np. reakcje krzyżowe z innymi wirusami – co najmniej EBV, CMV) [59] oraz problemy z czułością w zakresie oceny anty-HEV IgG. Niektórzy sugerują, że wykrycie przeciwciał anty-HEV IgM metodą immunoenzymatyczną powinno zostać potwierdzone testem typu *blot* [60] – ma to ograniczyć występowanie wyników fałszywie dodatnich. Warto jednak zauważyć, że testy typu *blot* również nie mają optymalnej dokładności.

Należy dodać, że obserwuje się istotne różnice w skuteczności diagnostycznej dostępnych testów serologicznych [61, 62]. Możliwe są również rozbieżności (niekiedy znaczne!) w tym zakresie pomiędzy deklaracjami zawartymi w materiałach producentów a wynikami obserwowanymi w warunkach klinicznych (badania porównawcze) [61].

Spośród aktualnie dostępnych testów serologicznych służących do wykrywania przeciwciał anty-HEV zadowalającą dokładność diagnostyczną wydają się mieć produkty co najmniej trzech firm: Diagnostic Bioprobes s.r.l. (Włochy), Mikrogen Diagnostik (Niemcy) oraz Beijing Wantai Biological Pharmacy (Chiny).

Bezspornym dowodem obecności zakażenia HEV jest wykazanie HEV-RNA w próbkach klinicznych. Zwykle poszukuje się go we krwi i/lub w kale badanych pacjentów, ale ostatnio opublikowano wstępne dane, które wskazują na potencjalną użyteczność śliny jako materiału diagnostycznego [63]. Genom wirusa stwierdzono w ślinie u wszystkich 8 pacjentów z wiramią. Istnieją również doniesienia o obecności materiału genetycznego HEV w moczu [64].

Należy podkreślić, że diagnostyka molekularna jest podstawowym sposobem rozstrzygnięcia zagadnienia zakażenia HEV u osób z upośledzoną odpornością, u dawców krwi oraz we wszystkich przypadkach,

w których istnieje podejrzenie ujawnienia się niedoskonałości diagnostyki serologicznej.

Warto mieć świadomość, że w niektórych przypadkach jedynie bardziej wyrafinowane lub zaawansowane metody molekularne, niedostępne w warunkach przeciętnego ośrodka hepatologicznego są w stanie wykryć udział HEV w procesie chorobowym [65].

Wszystkie powyższe rozważania należy analizować, pamiętając, że „okno czasowe” do wykrywania materiału genetycznego wirusa w przebiegu OZW typu E jest dość wąskie i obejmuje ok. 3 tygodni od momentu wystąpienia objawów klinicznych w przypadku krwi oraz 2 tygodnie dłużej dla kału [66, 67].

Niedoskonałym zamiennikiem dla wykrywania HEV-RNA jest oznaczanie HEV Ag. Pomimo niewątpliwych zalet tej opcji diagnostycznej (niższe koszty, prostota wykonania badania, atrakcyjność w okresie przed dokonaniem serokonwersji) trzeba podkreślić, że jej czułość jest niższa w porównaniu z wykrywaniem materiału genetycznego wirusa. Ma na to wpływ obecność przeciwciał anty-HEV (tworzenie kompleksów immunologicznych).

## LECZENIE ZAKAŻEŃ WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU E

W typowo przebiegających OZW typu E wystarczające jest postępowanie objawowe. W cięższych postaciach można zastosować RBV, a niekiedy konieczne jest zgłoszenie pacjenta jako kandydata do przeszczepienia wątroby w trybie pilnym.

Zdecydowanie więcej uwagi wymaga postępowanie terapeutyczne w PZW typu E, w którym rzadziej dochodzi do samowyleczenia. W takich przypadkach w pierwszej kolejności należy zawsze rozważyć możliwość redukcji dawek leków immunosupresyjnych. Ten prosty manewr prowadzi do eradykacji HEV u ok. 30% chorych. Jeśli jednak takie działanie nie wchodzi w grę lub jest nieskuteczne, należy rozpocząć leczenie RBV w dawkach dostosowanych do funkcji nerek. Podstawowy czas trwania takiej terapii to 3 miesiące. Trzeba monitorować jej skuteczność (oznaczanie HEV-RNA we krwi oraz w kale) oraz bezpieczeństwo (niedokrwistość hemolityczna). Gdy nie udaje się osiągnąć odpowiedzi wirusologicznej (zanik HEV-RNA), należy wdrożyć kolejny kurs leczenia RBV, tym razem 6-miesięczny. W przypadku przetrwania lub nawrotu wirerii pomimo tych zabiegów jedyną alternatywą jest zastosowanie pegylowanego interferonu  $\alpha$  (PEG-IFN- $\alpha$ ). Jest ono jednak możliwe tylko u wyselekcjonowanych pacjentów, np. po przeszczepieniu wątroby, u niektórych chorych hematoonkologicznych lub zakażonych HIV.

Wstępne dane z badań *in vitro* sugerowały potencjalną użyteczność w terapii zakażeń HEV-3 innego

leku – sofosbuwiru (SOF), inhibitora NS5B (polime-razy HCV) stosowanego w leczeniu przeciwwirusowym zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C [68]. Niestety na razie doniesienia kliniczne nie skłaniają do entuzjazmu w tym zakresie [69, 70].

Obecnie wiadomo, że RBV działa mutagennie na genom HEV [71]. Jest to jeden z postulowanych mechanizmów aktywności przeciwwirusowej tego leku. Z drugiej jednak strony niekiedy indukuje on oporność na terapię. Oporność ta może wynikać z jednoczesnej obecności kilku mutacji, które wywierają niezwykle złożony wpływ na skuteczność replikacji omawianego hepewirusa [72].

Trwa poszukiwanie innych opcji terapeutycznych.

## SZCZEPNIENIE

Mimo że szczepionka przeciwko WZW typu E (HEV-239, Hecolin<sup>®</sup>, Xiamen Innovax Biotech CO., LTD.) jest nadal dostępna jedynie w Chinach, nie można wykluczyć jej upowszechnienia w przyszłości. Jej skuteczność jest dobra w przypadku występujących w Chinach genotypów 1 i 4, ale nieznane jest jej działanie protekcyjne w stosunku do HEV-3. Antygenem stymulującym powstawanie przeciwciał ochronnych w HEV-239 jest rekombinowane, skrócone białko orf2, podlegające ekspresji w *Escherichia coli*. Co ciekawe, indukowane tym szczepieniem przeciwciała anty-HEV w klasie IgG utrzymują się istotnie dłużej w porównaniu z przeciwciałami wytworzonymi wskutek naturalnego zakażenia omawianym hepewirusem [73]. Oczekiwane są dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności tego preparatu w szczególnie zagrożonych grupach pacjentów, tj. u kobiet w ciąży, u osób z przewlekłymi chorobami wątroby, u chorych z niedoborami odporności oraz u osób w podeszłym wieku. Na razie dostępne są wstępne, bardzo ograniczone informacje dotyczące pierwszej z wymienionych grup potencjalnych beneficjentów tego szczepienia [74]. Warto śledzić postępy w tej dziedzinie.

## UWAGI KOŃCOWE

Pod koniec 2016 r. minister zdrowia powołał *zespół do spraw opracowania rekomendacji w zakresie zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu E (HEV) w Polsce*. Ze względu na brak danych klinicznych zespół ten nie był jednak w stanie wypracować stanowiska w tej sprawie [17]. Wierzmy, że już w najbliższej przyszłości co najmniej podstawowe dotąd nierozstrzygnięte zagadnienia dotyczące praktycznego wymiaru powszechnej obecności HEV w naszym kraju zostaną rozwiązane. Sądzimy, że mogą na tym skorzystać istotnie pacjenci obciążeni jatrogennymi niedoborami odporności (związanymi z leczeniem immunosupresyjnym).

Jednocześnie spodziewamy się, że upowszechnieniu wiedzy na temat zakażeń HEV i jego potencjalnych skutków oraz dotarciu tych informacji do przestrzeni publicznej może towarzyszyć niepotrzebny, nadmier-ny szum medialny. Naszym zdaniem rolą przedstawicieli polskiego środowiska hepatologicznego powinno być wówczas sprowadzanie dyskusji o tym problemie do właściwej mu rangi oraz tonowanie trendów kształtowanych przez środki masowego przekazu, często sprzyjających niepotrzebnej panice.

## SPROSTOWANIE

Jesteśmy winni P.T. Czytelnikom rocznika „Hepatologia” wyjaśnienie dotyczące zdania „Pomimo wyizolowania od świni HEV-1 o dużym stopniu podobieństwa do wirusa uzyskanego od człowieka, nie obserwuje się odzwierciedlenia *hepatitis E* wywołanego przez HEV-1 lub HEV-2” w tekście naszego autorstwa pt. „Wirus zapalenia wątroby typu E – nowe oblicza starego gracza” (zamieszczonym w „Hepatologii” w 2015 r.). Oczywiście do tej pory nie opisano zakażenia HEV-1 u świń. Wspomniany wariant HEV podobny był do wirusów określanymi symbolami US-1 (co absolutnie nie jest tożsamy z HEV genotypem 1) oraz US-2 [75], co stanowiło źródło naszej pomyłki, za którą niniejszym Szanownych Czytelników bardzo przepraszamy.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## PIŚMIENICTWO

1. Purdy MA, Harrison TJ, Jameel S, et al. ICTV Report Consortium. ICTV virus taxonomy profile: hepeviridae. *J Gen Virol* 2017; 98: 2645-6.
2. Yin X, Ambardekar C, Lu Y, et al. Distinct entry mechanisms for nonenveloped and quasi-enveloped hepatitis E viruses. *J Virol* 2016; 90: 4232-42.
3. Pérez-García MT, Suay-García B, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E and pregnancy: current state. *Rev Med Virol* 2018, w druku. doi: 10.1002/rmv.1929.
4. Bura M, Mozer-Lisewska I. Wirus zapalenia wątroby typu E – nowe oblicza starego gracza. *Hepatologia* 2015; 15: 1-7.
5. Chalupa P, Vasickova P, Pavlik I, et al. Endemic hepatitis E in the Czech Republic. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 509-16.
6. Ijaz S, Said B, Boxall E, et al. Indigenous hepatitis E in England and Wales from 2003 to 2012: evidence of an emerging novel phylotype of viruses. *J Infect Dis* 2014; 209: 1212-8.
7. Petrik J, Lozano M, Seed CR, et al. Hepatitis E. *Vox Sang* 2016; 110: 93-130.
8. Wenzel JJ, Suchler M, Schemmerer M, et al. Decline in hepatitis E virus antibody prevalence in southeastern Germany, 1996-2011. *Hepatology* 2014; 60: 1180-6.
9. Slot E, Hogema BM, Riezebos-Brilman A, et al. Silent hepatitis E virus infection in Dutch blood donors, 2011 to 2012. *Euro Surveill* 2013; 18: pii: 20550.

10. Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, et al. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology* 2016; 63: 1145-54.
11. Fischer C, Hofmann M, Danzer M, et al. Seroprevalence and incidence of hepatitis E in blood donors in Upper Austria. *PLoS One* 2015; 10: e0119576.
12. Bendall R, Ellis V, Ijaz S, et al. A comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and a re-evaluation of anti-HEV IgG seroprevalence data in developed countries. *J Med Virol* 2010; 82: 799-805.
13. Holm DK, Moessner BK, Engle RE, et al. Declining prevalence of hepatitis E antibodies among Danish blood donors. *Transfusion* 2015; 55: 1662-7.
14. O'Riordan J, Boland F, Williams P, et al. Hepatitis E virus infection in the Irish blood donor population. *Transfusion* 2016; 56: 2868-76.
15. Thom K, Gilhooly P, McGowan K, et al. Hepatitis E virus (HEV) in Scotland: evidence of recent increase in viral circulation in humans. *Euro Surveill* 2018; 23: pii: 17-00174. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.12.17-00174.
16. Bura M, Łagiedo M, Michalak M, et al. Hepatitis E virus IgG seroprevalence in HIV patients and blood donors, west-central Poland. *Int J Infect Dis* 2017; 61: 20-2.
17. Grabarczyk P, Sulkowska E, Gdowska J, et al. Molecular and serological infection marker screening in blood donors indicates high endemicity of hepatitis E virus in Poland. *Transfusion* 2018; 58: 1245-53.
18. Izopet J, Labrique AB, Basnyat B, et al. Hepatitis E virus seroprevalence in three hyperendemic areas: Nepal, Bangladesh and southwest France. *J Clin Virol* 2015; 70: 39-42.
19. Meng XJ. Expanding host range and cross-species infection of hepatitis E virus. *PLoS Pathog* 2016; 12: e1005695.
20. Abravanel F, Lhomme S, El Costa H, et al. Rabbit hepatitis E virus infections in humans, France. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 1191-3.
21. Hammerschmidt F, Schwaiger K, Dähnert L, et al. Hepatitis E virus in wild rabbits and European brown hares in Germany. *Zoonoses Public Health* 2017; 64: 612-22.
22. Lee GH, Tan BH, Chi-Yuan Teo E, et al. Chronic infection with camelid hepatitis E virus in a liver transplant recipient who regularly consumes camel meat and milk. *Gastroenterology* 2016; 150: 355-7.e3.
23. Huang F, Li Y, Yu W, et al. Excretion of infectious hepatitis E virus into milk in cows imposes high risks of zoonosis. *Hepatology* 2016; 64: 350-9.
24. Long F, Yu W, Yang C, et al. High prevalence of hepatitis E virus infection in goats. *J Med Virol* 2017; 89: 1981-7.
25. Di Martino B, Di Profio F, Melegari I, et al. Detection of hepatitis E virus (HEV) in goats. *Virus Res* 2016; 225: 69-72.
26. Baechlein C, Becher P. No evidence for zoonotic hepatitis E virus infection through dairy milk in Germany. *Hepatology* 2017; 65: 394-5.
27. Mansuy JM, Sauné K, Rech H, et al. Seroprevalence in blood donors reveals widespread, multi-source exposure to hepatitis E virus, southern France, October 2011. *Euro Surveill* 2015; 20: 27-34.
28. Hogema BM, Molier M, Slot E, Zaaijer HL. Past and present of hepatitis E in the Netherlands. *Transfusion* 2014; 54: 3092-6.
29. Lanini S, Garbuglia AR, Lapa D, et al. Epidemiology of HEV in the Mediterranean basin: 10-year prevalence in Italy. *BMJ Open* 2015; 5: e007110.
30. Teshale EH, Denniston MM, Drobeniuc J, et al. Decline in hepatitis E virus antibody prevalence in the United States from 1988-1994 to 2009-2010. *J Infect Dis* 2015; 211: 366-73.
31. Boxall E, Herborn A, Kochethu G, et al. Transfusion-associated hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. *Transfus Med* 2006; 16: 79-83.
32. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014; 384: 1766-73.
33. Colson P, Coze C, Gallian P, et al. Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 648-9.
34. Riveiro-Barciela M, Sauleda S, Quer J, et al. Red blood cell transfusion-transmitted acute hepatitis E in an immunocompetent subject in Europe: a case report. *Transfusion* 2017; 57: 244-7.
35. Huzly D, Umhau M, Bettinger D, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in Germany, 2013. *Euro Surveill* 2014; 19: pii: 20812.
36. Pischke S, Hiller J, Lütgehetmann M, et al. Blood-borne hepatitis E virus transmission: a relevant risk for immunosuppressed patients. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 569-70.
37. Harritshøj LH, Holm DK, Saekmose SG, et al. Low transfusion transmission of hepatitis E among 25,637 single-donation, nucleic acid-tested blood donors. *Transfusion* 2016; 56: 2225-32.
38. Lhomme S, Bardiaux L, Abravanel F, et al. Hepatitis E virus infection in solid organ transplant recipients, France. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 353-6.
39. Tedder RS, Ijaz S, Kitchen A, et al. Hepatitis E risks: pigs or blood-that is the question. *Transfusion* 2017; 57: 267-72.
40. Bura M, Michalak M, Chojnicki M, et al. Seroprevalence of anti-HEV IgG in 182 Polish patients. *Postepy Hig Med Dosw* 2015; 69: 320-6.
41. Rivero-Juarez A, Frias M, Martinez-Peinado A, et al. Familial hepatitis E outbreak linked to wild boar meat consumption. *Zoonoses Public Health* 2017; 64: 561-5.
42. Guillois Y, Abravanel F, Miura T, et al. High proportion of asymptomatic infections in an outbreak of hepatitis E associated with a spit-roasted piglet, France, 2013. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 351-7.
43. Ishida S, Matsuura K, Yoshizumi S, et al. Hepatitis E outbreak at a nursing home for aged people in Hokkaido, Japan, between February and March 2016. *J Clin Virol* 2018; 101: 23-8.
44. Péron JM, Bureau C, Poirson H, et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat* 2007; 14: 298-303.
45. Festa S, Garbuglia AR, Baccini F, et al. Acute fulminant hepatitis E virus genotype 3e infection: description of the first case in Europe. *Scand J Infect Dis* 2014; 46: 727-31.
46. Fontana RJ, Engle RE, Scaglione S, et al.; US Acute Liver Failure Study Group. The role of hepatitis E virus infection in adult Americans with acute liver failure. *Hepatology* 2016; 64: 1870-80.
47. Manka P, Bechmann LP, Coombes JD, et al. Hepatitis E virus infection as a possible cause of acute liver failure in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1836-42.e2.
48. Crossan CL, Simpson KJ, Craig DG, et al. Hepatitis E virus in patients with acute severe liver injury. *World J Hepatol* 2014; 6: 426-34.
49. Dalton HR, van Eijk JJJ, Cintas P, et al. Hepatitis E virus infection and acute non-traumatic neurological injury: a prospective multicentre study. *J Hepatol* 2017; 67: 925-32.
50. Shi R, Soomro MH, She R, et al. Evidence of hepatitis E virus breaking through the blood-brain barrier and replicating in the central nervous system. *J Viral Hepat* 2016; 23: 930-9.
51. Fritz M, Berger B, Schemmerer M, et al. Pathological cerebrospinal fluid findings in patients with neuralgic amyotrophy and acute hepatitis E virus infection. *J Infect Dis* 2018, w druku, doi: 10.1093/infdis/jiy128.
52. Mallet V, Bruneau J, Zuber J, et al. Hepatitis E virus-induced primary cutaneous CD30(+) T cell lymphoproliferative disorder. *J Hepatol* 2017; 67: 1334-9.
53. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008; 358: 811-7.

54. Sridhar S, Chan JFW, Yap DYH, et al. Genotype 4 hepatitis E virus is a cause of chronic hepatitis in renal transplant recipients in Hong Kong. *J Viral Hepat* 2018; 25: 209-13.
55. Kamar N, Rostaing L, Legrand-Abravanel F, et al. How should hepatitis E virus infection be defined in organ-transplant recipients? *Am J Transpl* 2013; 13: 1935-6.
56. Meisner S, Polywka S, Memmler M, et al. Definition of chronic hepatitis E after liver transplant conforms to convention. *Am J Transplant* 2015; 15: 3011-2.
57. Kamar N, Marion O, Izopet J. When should ribavirin be started to treat hepatitis E virus infection in transplant patients? *Am J Transplant* 2016; 16: 727.
58. Borentain P, Colson P, Bolon E, et al. Hepatocellular carcinoma complicating hepatitis E virus-related cirrhosis. *Hepatology* 2018; 67: 446-8.
59. Fogeda M, de Ory F, Avellón A, et al. Differential diagnosis of hepatitis E virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in patients with suspected hepatitis E. *J Clin Virol* 2009; 45: 259-61.
60. Van der Poel WHM, Dalton HR, Johne R, et al. Knowledge gaps and research priorities in the prevention and control of hepatitis E virus infection. *Transbound Emerg Dis* 2018, w druku, doi: <https://doi.org/10.1111/tbed.12760>.
61. Bura M, Michalak M, Łagiedo-Żelazowska M, et al. HEV seroprevalence can significantly change after re-assessment. *J Med Virol* 2018; 90: 783-5.
62. Wenzel JJ, Preiss J, Schemmerer M, et al. Test performance characteristics of anti-HEV IgG assays strongly influence hepatitis E seroprevalence estimates. *J Infect Dis* 2013; 207: 497-500.
63. Rivero-Juarez A, Frias M, Lopez-Lopez P, et al. Detection of hepatitis E virus RNA in saliva for diagnosis of acute infection. *Zoonoses Public Health* 2018, w druku, doi: 10.1111/zph.12472.
64. Geng Y, Zhao C, Huang W, et al. Detection and assessment of infectivity of hepatitis E virus in urine. *J Hepatol* 2016; 64: 37-43.
65. Ganova-Raeva L, Punkova L, Campo DS, et al. Cryptic hepatitis B and E in patients with acute hepatitis of unknown etiology. *J Infect Dis* 2015; 212: 1962-9.
66. Chauhan A, Jameel S, Dilawari JB, et al. Hepatitis E virus transmission to a volunteer. *Lancet* 1993; 341: 149-50.
67. Clayson ET, Myint KS, Snitbhan R, et al. Viremia, fecal shedding, and IgM and IgG responses in patients with hepatitis E. *J Infect Dis* 1995; 172: 927-33.
68. Dao Thi VL, Debing Y, Wu X, et al. Sofosbuvir inhibits hepatitis E virus replication in vitro and results in an additive effect when combined with ribavirin. *Gastroenterology* 2016; 150: 82-5.e4.
69. Todesco E, Demeret S, Calin R, et al. Chronic hepatitis E in HIV/HBV coinfecting patient: lack of power of sofosbuvir-ribavirin. *AIDS* 2017; 31: 1346-8.
70. Todesco E, Mazzola A, Akhavan S, et al. Chronic hepatitis E in a heart transplant patient: sofosbuvir and ribavirin regimen not fully effective. *Antivir Ther* 2018, w druku, doi: 10.3851/IMP3227.
71. Todt D, Gisa A, Radonic A, et al. In vivo evidence for ribavirin-induced mutagenesis of the hepatitis E virus genome. *Gut* 2016; 65: 1733-43.
72. Debing Y, Ramière C, Dallmeier K, et al. Hepatitis E virus mutations associated with ribavirin treatment failure result in altered viral fitness and ribavirin sensitivity. *J Hepatol* 2016; 65: 499-508.
73. Su YY, Huang SJ, Guo M, et al. Persistence of antibodies acquired by natural hepatitis E virus infection and effects of vaccination. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 336.e1-4.
74. Wu T, Zhu FC, Huang SJ, et al. Safety of the hepatitis E vaccine for pregnant women: a preliminary analysis. *Hepatology* 2012; 55: 2038.
75. Meng XJ, Halbur PG, Shapiro MS, et al. Genetic and experimental evidence for cross-species infection by swine hepatitis E virus. *J Virol* 1998; 72: 9714-21.

# Związek między przerostem flory bakteryjnej jelita cienkiego i niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby

## Connection between small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease

Michał Kukła<sup>1</sup>, Monika Augustyn<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Oddział Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, 5. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie

**ADRES DO KORESPONDENCJI:** Michał Kukła, Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Poniatowskiego 15, 40-055 Katowice, e-mail: [kuklamich@poczta.onet.pl](mailto:kuklamich@poczta.onet.pl)

### STRESZCZENIE

Rozrost flory bakteryjnej jelita cienkiego jest obecnie bardzo częstym rozpoznaniem u pacjentów zgłaszających się do gastroenterologów, a także lekarzy rodzinnych. Podobnie niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby to aktualnie najczęstsze przewlekłe schorzenie wątroby. W niniejszej pracy autorzy na podstawie dostępnego piśmiennictwa ocenili możliwą zależność między tymi dwiema jednostkami chorobowymi. Przyjrzyli się również mechanizmom, które tę zależność mogą tłumaczyć, oraz wynikającym z tego możliwościom leczenia.

**SŁOWA KLUCZOWE:** rozrost flory bakteryjnej jelita cienkiego, dysbioza, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, inflammasom, leczenie przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego.

### ABSTRACT

Small intestinal bacterial overgrowth is a very common diagnosis among patients admitted by gastroenterologists and general practitioners. Nonalcoholic fatty liver disease is the most common chronic liver disease. In this article we tried to assess possibility of correlation between this two diseases, based on available publications. We tried to look into mechanisms which could be responsible for this correlation and treatment possibilities.

**KEY WORDS:** small intestinal bacterial overgrowth, dysbiosis, nonalcoholic fatty liver disease, inflammasome, treatment of small intestinal bacterial overgrowth.

### WSTĘP

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) jest najczęstszą przewlekłą chorobą wątroby w krajach rozwiniętych, której częstość stale wzrasta, co wiąże się z epidemią otyłości i cukrzycy.

Przerost (rozrost) flory bakteryjnej jelita cienkiego (*small intestine bacterial overgrowth* – SIBO) to problem, z którym ostatnio zgłasza się coraz więcej pacjentów do gabinetów gastroenterologów oraz lekarzy rodzinnych i innych specjalistów. Ze względu na różnorodność objawów trudno jest oszacować dokładną częstość występowania choroby. Wśród chorób związanych z SIBO wymienia się między innymi cukrzycę typu 2, zespół metaboliczny, otyłość oraz NAFLD.

Wszystkie wiążą się z insulinoopornością i stresem oksydacyjnym.

### ZESPÓŁ ROZROSTU (PRZEROSTU) BAKTERYJNEGO JELITA CIENKIEGO

Przerost flory bakteryjnej jelita cienkiego to jednostka chorobowa związana ze zwiększeniem w jelicie cienkim liczebności bakterii typowych dla jelita grubego. Do mechanizmów, które zapobiegają nieprawidłowej kolonizacji bakteryjnej w jelicie cienkim, należą: kwaśne pH w żołądku, enzymy trzustkowe, jelitowy układ odpornościowy, perystaltyka jelita cienkiego, zastawka krętniczo-kątnicza oraz prawidłowa bariera jelitowa wynikająca z budowy ściany jelita i jej prawidłowej odnowy. W przypadku zaburzenia funkcjono-

wania któregoś z tych mechanizmów może rozwinąć się SIBO [1].

Do najczęstszych objawów SIBO zgłaszanych przez pacjentów należą: ból brzucha, biegunka, wzdęcia, uczucie przelewania w jamie brzusznej. Objawy często wiążą się z przyczyną, która wywołała SIBO. Opisano również przypadki pacjentów bez charakterystycznych objawów jelitowych, ale z redukcją masy ciała o nieznaną przyczynę, neuropatią, anemią megaloblastyczną, obrzękami obwodowymi, rumieniem guzowatym, osteomalacją [2, 3]. Dysbioza w jelicie łączona jest też z zaostrzeniem przebiegu wielu chorób neurologicznych i psychiatrycznych, co łączy się między innymi z zaburzeniem wchłaniania niektórych leków doustnych [4]. Dysbioza może pojawić się także u pacjentów, u których trudno jest jednoznacznie określić czynniki ryzyka i u których wspomniane powyżej mechanizmy wydają się prawidłowe [5].

Rozrost nieprawidłowej flory w jelicie cienkim może wpływać na wchłanianie i metabolizm węglowodanów, białek, tłuszczów i witamin. Uszkodzenie kosmków jelitowych, upośledzenie produkcji enzymów trawiennych i naruszenie bariery jelitowej prowadzą do zaburzenia wchłaniania i zwiększonej przepuszczalności bariery jelitowej dla fragmentów patogenów bakteryjnych stymulujących rozwój procesu zapalnego. Dodatkowo zwiększona obecność niestrawionych składników pokarmowych, takich jak sorbitol i laktoza, nasila bakteryjną fermentację w jelitach. Dekoniugacja soli kwasów żółciowych odpowiada za zaburzone trawienie tłuszczów i wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Bakterie beztlenowe zwiększają zużycie witaminy B<sub>12</sub>, co może prowadzić do rozwoju niedokrwistości megaloblastycznej [3, 6].

Obecnie podstawowym testem do rozpoznania SIBO jest wodorowy test oddechowy z glukozą lub laktozą [7]. Leczenie polega przede wszystkim na antybiotykoterapii. Lekiem pierwszego wyboru jest ryfaksymina stosowana w dawce 3 × 400 mg przez 14 dni wraz z leczeniem dietetycznym i jeżeli jest to możliwe – usunięciem czynników sprzyjających SIBO [8].

## NIEALKOHOLOWA STŁUSZCZENIOWA CHOROBA WĄTROBY

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby w krajach rozwiniętych dotyczy ok. 25–30% populacji. Wzrost częstości występowania NAFLD postępuje równoległe z rozpowszechnieniem otyłości, cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego. Rozwój i progresję NAFLD, która to nazwa obejmuje szerokie spektrum zaburzeń – proste stłuszczenie, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*nonalcoholic steatohepatitis* – NASH), marskość wątroby i raka wątrobowo-

komórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC), tłumaczy teoria „wielu równoległych uderzeń”. Ostatnio pojawia się coraz więcej dowodów wskazujących na związek między dysbiozą a NAFLD [9].

Ryzyko wystąpienia HCC w przebiegu NAFLD wzrasta już we wczesnych etapach choroby, w których nie pojawia się jeszcze zaawansowane włóknienie i nasilony proces zapalny. Obecnie przyjmuje się, że prawie połowa HCC diagnozowanych u pacjentów z NAFLD występuje przed pojawieniem się zaawansowanego włóknienia (włóknienie przesłowe i marskość), z czego ok. 20% przed wystąpieniem istotnego włóknienia (włóknienie okołowrotne). Na wzrost ryzyka rozwoju nowotworów szczególnie wpływ ma pojawienie się otyłości i/lub cukrzycy [10].

## ZWIĄZEK MIĘDZY PRZEROSTEM FLORY JELITA CIENKIEGO A NIEALKOHOLOWĄ STŁUSZCZENIOWĄ CHOROBA WĄTROBY

Patologiczna flora jelitowa może wpływać na wszystkie czynniki ryzyka rozwoju NAFLD poprzez zaburzenie homeostazy energetycznej, nasilanie insulinooporności, wzrost stresu oksydacyjnego, rozwój stanu zapalnego, zaburzenie przemiany kwasów żółciowych i choliny.

W przypadku SIBO wzrasta przepuszczalność bariery jelitowej, co sprzyja translokacji bakterii i produktów bakteryjnych. Do wątroby żyłą wrotną dociera krew bogata w produkty trawienne oraz składniki mikrobiologiczne związane z florą jelitową. Wątroba w pierwszej kolejności narażona jest na kontakt z takimi produktami, jak endotoksyny bakteryjne, głównie lipopolisacharyd (LPS), niemetylowane sekwencje DNA, które przedostając się do wątroby, mogą wywoływać reakcję zapalną, co wpływa na rozwój i przebieg niektórych schorzeń tego narządu [6, 11].

Endotoksemia u pacjentów z SIBO prawdopodobnie aktywuje receptor TLR-4 (*Toll like receptor 4* – TLR-4) i CD14, stymulując ekspresję NF-κB, który pośredniczy w produkcji cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF-α), interleukiny (IL) 1β, IL-6 oraz IL-8, co prowadzi do rozwoju procesu zapalnego, narastania insulinooporności, które mają istotne znaczenie w patogenezie NASH, przyspieszają rozwój i postęp włóknienia wątroby oraz zwiększają ryzyko wystąpienia HCC [11].

Inflamasom to wewnątrzkomórkowy białkowy kompleks prozapalny składający się kaspaz i molekuł pochodzących z fragmentów patogenów i uszkodzonych komórek, który odpowiada za aktywację prozapalnej kaskady. Jest on swoistym czujnikiem dla cząsteczek gospodarza powstałych podczas martwicy lub



apoptozy komórek, głównie hepatocytów (*damage associated molecular patterns* – DAMP) i patogenów pochodzących z mikroorganizmów jelitowych (*pathogen associated molecular patterns* – PAMP), do których należą m.in.: LPS, lipoproteiny, peptydoglikany, polisacharydy bakterii, RNA wirusów, białka ścian bakterii. Częściki PAMP działają na receptory rozpoznające wzorce (receptory rozpoznające patogeny; *pattern recognition receptors* – PRR), do których należą zlokalizowane na powierzchni komórki receptory Toll-podobne (*Toll-like receptors* – TLR), zlokalizowane w cytozolu receptory NOD-podobne (*NOD-like receptors* – NLR) i receptory lektynowe typu C obecne w komórkach odpornościowych (*C-type lectin receptors* – CLR). Receptory TLR są dobrze poznane. TLR4 rozpoznaje głównie produkowane przez bakterie Gram-ujemne LPS, TLR5 wiąże flagelinę bakteryjną, a TLR9 rozpoznaje bakteryjny dwuniciowy DNA [12]. W rozwoju NAFLD najistotniejszą rolę odgrywa pobudzenie receptorów TLR4 i TLR9, natomiast aktywacja TLR2 może mieć nawet działanie hepatoprotekcyjne. TLR5 mimo braku ekspresji w komórkach wątrobowych w przypadku badań na myszach żywionych wysokokaloryczną dietą prawdopodobnie wiązały się z zaburzoną florą jelitową i zwiększoną skłonnością do otyłości, insulinooporności i stłuszczenia wątroby [13].

Za pośrednictwem opisanych powyżej receptorów dochodzi do aktywacji inflamasomu i zwiększonego wydzielania cytokin prozapalnych IL-1 $\beta$  i IL-18 [14]. Związane z inflamasomem proteiny, takie jak NLRP3, pro-IL-1 $\beta$ , pro-IL-18, mają istotnie wyższy poziom u pacjentów z NASH. Inflamasom wpływa również bezpośrednio na komórki gwiaździste (*hepatic stellate cells* – HSC) i makrofagi (komórki Kupffera), stymulując produkcję aktywny mięśni gładkich, transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  (*transforming growth factor*  $\beta$  – TGF- $\beta$ ) oraz włókien kolagenowych, co sprzyja rozwojowi i progresji włóknienia [15]. Komórki Kupffera odgrywają istotną rolę w patogenezie NASH. Mogą występować w dwóch postaciach – prozapalnej, tzw. M1, oraz odpowiadającej za produkcję cytokin przeciwzapalnych, tzw. M2. Produkty bakteryjne, takie jak LPS, aktywują postać prozapalną M1. Zaburzona równowaga między postacią M1 i M2 pełni ważną funkcję w rozwoju NAFLD. Postać M1 poprzez zwiększone uwalnianie IL-1 $\beta$  stymuluje zwiększoną wątrobową produkcję triglicerydów i aktywuje HSC [14, 16].

Bakterie przy użyciu enzymów hydrolazy glikozydowej i liazy polisacharydowej metabolizują niestrawione polisacharydy do monosacharydów i krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (*short chain fatty acids* – SCFA). Monosacharydy transportowane do wątroby z krążeniem wrotnym aktywują czynniki odpowiedzialne za zwiększenie transkrypcji białek

zaangażowanych w wątrobową lipogenezę. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe stanowią materiał do lipo- i glukoneogenezy. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe działają na receptory FFA3 i FFA2. Aktywacja receptora FFA3 stymuluje komórki enteroendokrynne do zwiększonej produkcji białka YY (PYY), które zmniejsza motorykę jelitową i zwiększa wchłanianie SCFA. Aktywacja receptora FFA2 w jelitowych neutrofilach hamuje lipolizę. Obecność tych receptorów w neutrofilach może mieć znaczenie w zwiększeniu zapalenia i przepuszczalności bariery jelitowej oraz w patogenezie NASH [17]. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe obok wpływu na rozwój otyłości i stłuszczenia wątroby poprzez działanie na receptor GPR43 zmniejszają jednak stan zapalny w obrębie błony śluzowej jelita, co poprawia stan bariery jelitowej i zmniejsza jej przepuszczalność dla produktów bakteryjnych [18]. Szczególną, pozytywną rolę odgrywa kwas masłowy produkowany przez prawidłową florę jelitową, a jej zaburzony skład zmniejsza ilość kwasu masłowego w jelicie [18]. Produkowane przez bakterie SCFA wpływają też na metabolizm glukozy poprzez regulację wydzielania hormonów inkretynowych, takich jak peptyd glukagonopodobny (*glucagon-like peptide-1* – GLP-1). Hormony te zwiększają wydzielanie insuliny po jedzeniu, a GLP-1 opóźnia opróżnianie żołądka i zmniejsza apetyt, zapobiegając przyrostowi masy ciała. Razem z GLP-1 wydzielany jest GLP-2, który pomaga utrzymać integralność bariery jelitowej, poprawia wchłanianie składników odżywczych oraz opóźnia opróżnianie żołądka [19].

Bakterie jelitowe mogą hamować jelitową ekspresję czynnika tkanki tłuszczowej indukowanego głodem (*fasting-induced adipose factor* – FIAF), który z kolei hamuje lipazę lipoproteinową, zwiększając jej aktywność w tkance tłuszczowej, co prowadzi do gromadzenia się tłuszczów w tkance tłuszczowej i zwiększa wątrobowy wychwyty wolnych kwasów tłuszczowych [6, 20].

W przewodzie pokarmowym pod wpływem flory jelitowej dochodzi do dekonjugacji pierwotnych kwasów żółciowych (kwasu cholowego – CA) oraz kwasu chenodeoksycholowego (CDCA) i powstają wtórne kwasy żółciowe – kwas lithocholowy (LCA) i deoksycholowy (DCA). Kwasy żółciowe są następnie zwrotnie wchłaniane w jelicie krętym i prawie w 95% wracają do wątroby krążeniem jelitowo-wątrobowym [21]. Procesy wychwyty zwrotnego w wątrobie zależą od stanu wątroby i ilości kwasów żółciowych. Flora jelitowa wpływa na metabolizm kwasów żółciowych, ich syntezę, dekonjugację i skład. Zmiana składu kwasów żółciowych oddziałuje na aktywację receptorów: FXR (*farnesoid X receptor*) i TGR5 (*the G protein-coupled receptor*). Receptor jądrowy FXR poprzez regulację ekspresji genów odgrywa ważną rolę w kontrolowa-

niu wielu istotnych procesów w organizmie. Receptory w przeważającej ilości występują w jelicie krętym oraz wątrobie. Aktywowane są przez kwasy żółciowe ze stopniowo zmniejszającym się powinowactwem CDCA, DCA, CA i LCA. Ich aktywacja prowadzi do zmniejszenia syntezy kwasów żółciowych i zwiększenia ich wydzielania z wątroby, wpływa na regulację metabolizmu lipidów i glukoneogenezę oraz ma istotne znaczenie w regulacji procesów zapalnych, regeneracji, włóknienia i kancerogenezy w wątrobie [21, 22].

Receptor TGR5 występuje głównie w wątrobie, pęcherzyku żółciowym, przewodach żółciowych, tkance tłuszczowej, jelicie cienkim, nerkach i śledzionie. Jego aktywacja wpływa między innymi na rozkład kwasów żółciowych, moduluje odpowiedź zapalną w wątrobie, zwiększa wrażliwość na insulinę i reguluje metabolizm glukozy, a także zmniejsza ryzyko rozwoju miażdżycy. Aktywowany jest przez kwasy żółciowe w innej niż w przypadku FXR kolejności: LCA, DCA, CDCA, CA [21, 23]. U pacjentów z NASH obserwuje się zmianę składu kwasów żółciowych z przewagą wtórnych (LCA i DCA) kwasów żółciowych [23, 24].

Dysbioza może również wpływać na poziom wydzielanych przez tkankę hormonów, zwanych adipokinami. Rodzina adipokin stale się powiększa. Coraz więcej badań udowadnia istotny wpływ innych, „nowo odkrytych” adipokin w patogenezie przewlekłych chorób wątroby, w tym NAFLD [25–29]. Do najlepiej poznanych zalicza się leptynę i adiponektynę. Adiponektyna ma właściwości przeciwzapalne, przeciwmiażdżycowe i zwiększające insulinowrażliwość. Leptyna wykazuje działanie prozapalne, stymuluje włóknienie, nasila angiogenezę i sprzyja rozwojowi HCC. W badaniach na myszach stwierdzono, że nawet niewielka ilość endotoksyn jelitowych może oddziaływać na zwiększoną wrażliwość na leptynę, nasilając stymulowaną przez nią reakcję zapalną i włóknienie [15].

U otyłych pacjentów stwierdza się zmniejszone stężenie adiponektyny, a zwiększone stężenie leptyny, co ma związek ze stłuszczeniem, aktywacją procesu zapalnego i rozwojem włóknienia w wątrobie [15].

Zhu i wsp. w badaniu powiązali florę jelitową, zwłaszcza bakterie, takie jak *Escherichia coli*, ze zwiększoną produkcją endogennego alkoholu u pacjentów z NASH, który w prawidłowych warunkach u zdrowych osób z prawidłową florą jelitową prawie natychmiast jest usuwany przez dehydrogenazę alkoholową w wątrobie. Zwiększone stężenie alkoholu i jego metabolizm wiążą się z uszkodzeniem i zwiększoną przepuszczalnością bariery jelitowej, endotoksemią, wzrostem cytokin prozapalnych, nasilonym stresem oksydacyjnym, a także rozwojem stanu zapalnego w wątrobie, co może również mieć znaczenie w patogenezie tej choroby [30].

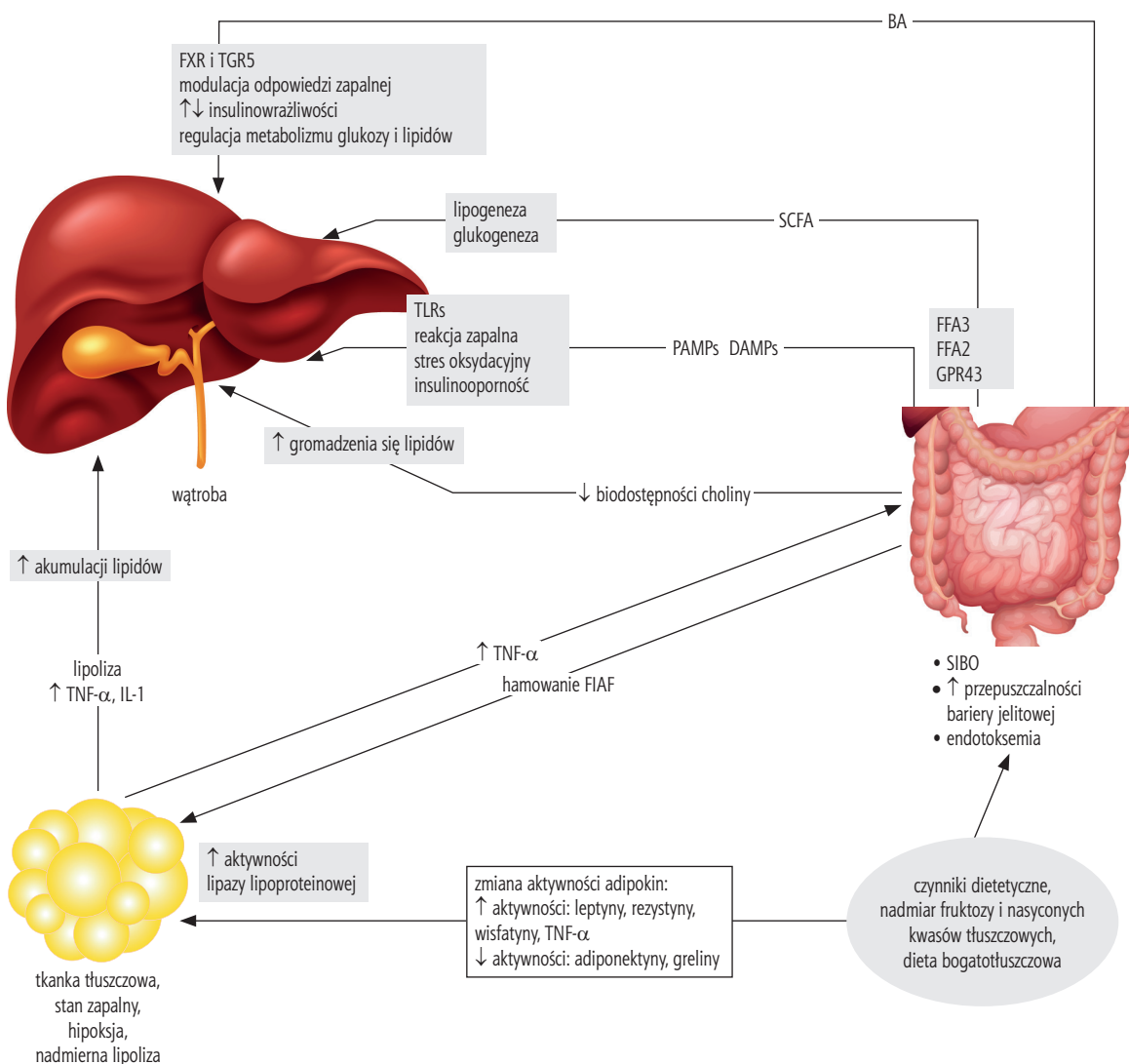
Flora jelitowa bierze czynny udział w jelitowym metabolizmie choliny, co może prowadzić do zmniejszenia jej biodostępności i skutkować niedoborem choliny. Cholina uczestniczy w syntezie neuroprzekaźnika acetylocholíny i w metabolizmie lipidów w wątrobie. Od wielu lat znany jest związek między niedoborem choliny a gromadzeniem się lipidów w wątrobie, jednak niezbyt dużo informacji dotyczy wykorzystania choliny w profilaktyce i leczeniu NAFLD [31] (ryc. 1).

## ZABURZENIA FLORY JELITOWEJ U PACJENTÓW Z NIEALKOHOLOWĄ STŁUSZCZENIOWĄ CHOROBY WĄTROBY

Wśród prawidłowej mikrobioty jelitowej przeważają bakterie gromady *Firmicutes* i *Bacteroidetes*, ponadto w skład 90% flory jelitowej wchodzi *Acinobacteria* i *Proteobacteria* [32].

Różne badania przedstawiają nie do końca spójne dane na temat dominujących we florze jelitowej bakterii w zależności od zaburzeń [17]. U pacjentów z otyłością stwierdzono zmniejszenie liczebności bakterii z rodziny *Bacteroidetes*, a wzrost *Firmicutes*. Zmniejszenie masy ciała prowadziło do poprawy w tym zakresie. Podobnie u pacjentów z NASH obserwowano zmniejszony odsetek bakterii *Bacteroidetes* w porównaniu z pacjentami z prostym stłuszczeniem lub bez choroby wątroby [20]. W kolejnym badaniu wzięło udział 57 chorych Europejczyków z potwierdzoną w biopsji wątroby NAFLD. Stwierdzono wzrost ilości *Bacteroides* (typ *Bacteroidetes*) u pacjentów z NASH, wzrost bakterii *Ruminococcus* (typ *Firmicutes*) u pacjentów z obecnym włóknieniem wątroby oraz zmniejszenie ilości bakterii *Prevotella* (typ *Bacteroidetes*) u pacjentów z NASH [32]. Pojawiły się jednak badania, w których nie wykazano istotnych różnic w zakresie liczby poszczególnych typów bakterii [33].

Dużo uwagi poświęca się ostatnio bakterii *Akkermansia muciniphila* (typ *Verrucomicrobia*). Jest to beztlenowa bakteria występująca w przewodzie pokarmowym u ok. 80% ludzi, która stanowi do 4% wszystkich komórek bakteryjnych w stolcu zdrowego człowieka. Zużywa ona glikozyłowane proteiny śluzu jelitowego do produkcji octanów i propionianów, które stanowią ważne źródło energii dla komórek jelitowych. Wpływa przez to istotnie na stan bariery jelitowej [34]. Jej poziom obniża się wyraźnie u otyłych myszy i łączy się z takimi zaburzeniami, jak wzrost stężenia glukozy, triglicerydów i narastanie insulinooporności. Zwiększenie jej ilości u myszy poprawia kontrolę glukozy, redukuje stężenie krążących lipopolisacharydów prozapalnych poprzez wpływ na poprawę szczelności bariery jelitowej [35].



BA – kwasy żółciowe (*bile acids*), SCFA – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (*short-chain fatty acid*), DAMPs – *damage associated molecular patterns*, PAMPs – *pathogen associated molecular patterns*, FIAF – czynnik tkanki tłuszczowej indukowany głodem (*fasting-induced adipose factor*), FXR – *farnesoid X receptor*, TGR5 – *the G protein-coupled receptor*, FFA2 – *free fatty acid receptor 2*, FFA3 – *free fatty acid receptor 3*, GPR43 – *G protein-coupled receptor 43*, TLRs – receptory Toll-podobne (*Toll-like receptors*), TNF- $\alpha$  – czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* ).

RYCINA 1. Zależność między SIBO i NAFLD

## LECZENIE PRZEROSTU BAKTERYJNEGO JELITA CIENKIEGO I JEGO WPŁYW NA PRZEBIEG NIEALKOHOŁOWEJ STŁUSZCZENIOWEJ CHOROBY WĄTROBY

### Antybiotykoterapia

Obecnie stosuje się antybiotyki działające jedynie w świetle przewodu pokarmowego, przede wszystkim ryfaksyminę w dawce 1200–1600 mg/dobę (lub metronidazol w dawce 750 mg/dobę) przez 10–14 dni. Antybiotykoterapię można powtarzać przy nawrocie choroby. Ryfaksymina zwana jest eubiotykiem, ponieważ oddziałuje w dwóch mechanizmach – poprzez bezpośrednie działanie bakteriobójcze oraz pozytywne

modulowanie składu i interakcje flory jelitowej [8, 36]. Niewielka liczba badań dotyczy skuteczności ryfaksyminy w leczeniu NAFLD. Gangarapu i wsp. stosowali ten lek w dawce 1200 mg/dobę przez 28 dni u 42 pacjentów z NAFLD potwierdzoną w badaniu histopatologicznym. W grupie tej u 27 pacjentów stwierdzono NASH. Po zastosowaniu ryfaksyminy uzyskano istotne zmniejszenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AST) i  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy (GGTP) oraz endotoksemii u pacjentów z NASH [37].

### Probiotyki

Przeprowadzone na zwierzętach badania z preparatem VSL#3 (*Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacte-*

*rium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus*) stosowanym w NAFLD dawały obiecujące wyniki – korzystnie wpływał on na nasilenie zmian histopatologicznych oraz zmniejszał stężenie aminotransferaz [17]. Rezultaty u ludzi nie są jednak tak oczywiste. Loguercio i wsp. stosowali VSL#3 u 22 pacjentów z NAFLD i u 20 z alkoholową marskością wątroby. Autorzy uzyskali redukcję w surowicy czynników związanych ze stresem oksydacyjnym [38]. Malaguarnera i wsp. podzielili na dwie równe części grupę 66 osób z NASH. Obu grupom zalecono modyfikację stylu życia, a jedna grupa dodatkowo przyjmowała *Bifidobacterium longum* oraz fruktooligosacharydy. U pacjentów przyjmujących probiotyk obserwowano istotne zmniejszenie stężenia TNF- $\alpha$  i białka C-reaktywnego, aktywności aminotransaminaz, poziomu wskaźnika HOMA-IR i stężenia endotoksyn w surowicy [39, 40].

### Prebiotyki

Prebiotyki to składniki pokarmowe nieulegające trawieniu i korzystnie wpływające na organizm gospodarza (poprawa składu flory jelitowej i odnowa nabłonka jelitowego). Odgrywają istotną rolę w leczeniu NAFLD – poprawiają metabolizm lipidów, powodują zmianę składu flory jelitowej, poprawę bariery jelitowej, zmniejszenie jej przepuszczalności i obniżenie poziomu cytokin prozapalnych, co wynika między innymi ze zmniejszonej translokacji bakteryjnej. Nie ma wystarczającej liczby badań, które mogłyby dostarczyć przekonujących dowodów na skuteczność leczenia prebiotykami, ale można rozważyć ich zastosowanie u chorych bez satysfakcjonującej poprawy po typowym leczeniu [41].

### PODSUMOWANIE

Wyniki wielu przeprowadzonych ostatnio badań potwierdzają związek między SIBO i NAFLD. Nie jest zupełnie jasne, czy tylko nieprawidłowa flora poprzez opisane powyżej mechanizmy wpływa na rozwój i progresję NAFLD, czy przewlekła choroba wątroby odpowiada w jakimś stopniu za skład mikrobioty jelitowej.

Na podstawie dostępnych badań wydaje się jednak celowe badanie pacjentów z SIBO w kierunku występowania NAFLD i odwrotnie. Wczesne rozpoznanie pozwoli na szybsze rozpoczęcie terapii i modyfikacji stylu życia, zapobiegając jednocześnie rozwojowi powikłań NAFLD, i umożliwi zmniejszenie często bardzo uciążliwych objawów związanych z SIBO.

### KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

### PIŚMIENNICTWO

1. Su T, Lai S, Lee A, et al. Meta-analysis: pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol* 2018; 53: 27-36.
2. Adike A, DiBaise JK. Small intestinal bacterial overgrowth: nutritional implications, diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am* 2018; 47: 193-208.
3. Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrieli M, et al. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment. *Dig Dis* 2007; 25: 237-40.
4. Ray Chaudhuri K, Qamar MA, Rajah T, et al. Non-oral dopaminergic therapies for Parkinson's disease: current treatments and the future. *NPJ Parkinsons Dis* 2016; 2: 16023.
5. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: a bridge between functional organic dichotomy. *Gut Liver* 2017; 11: 196-208.
6. Ferolla SM, Armiliato GNA, Couto CA, Ferrari TCA. The role of intestinal bacteria overgrowth in obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2014; 6: 5583-99.
7. Rana SV, Malik A. Hydrogen breath tests in gastrointestinal diseases. *Indian J Clin Biochem* 2014; 29: 398-405.
8. Pietrzak AM. Rifaximin in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth dependent diseases. *Forum Zakazań* 2017; 8: 269-79.
9. Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: evolving paradigms. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6571-92.
10. Elcioglu ZC, Reeves HL. NAFLD – which patients should have hepatocellular carcinoma surveillance. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2017; 6: 353-5.
11. Fialho A, Fialho A, Thota P, et al. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2016; 25: 159-65.
12. Majewska M, Szczepanik M. The role of toll-like receptors (TLR) in innate and adaptive immune responses and their function in immune response regulation. *Postepy Hig Med Dosw* 2006; 60: 52-63.
13. Kobyliak N, Virchenko O, Falalyeyeva T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutr J* 2016; 15: 43.
14. Marra F, Lotersztajn S. Pathophysiology of NASH: perspectives for a targeted treatment. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 5250-69.
15. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016; 65: 1038-48.
16. Luo W, Xu Q, Wang Q, et al. Effect of modulation of PPAR-gamma activity on Kupffer cells M1/M2 polarization in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2017; 7: 44612.
17. Zhu L, Baker D, Baker S. Gut microbiome and nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Res* 2015; 77: 245-51.
18. Goncalves P, Araujo JR, Di Santo JP. A cross-talk between microbiota-derived short-chain fatty acids and the host mucosal immune system regulates intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 558-72.
19. Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol* 2018; 68: 280-95.
20. He X, Ji G, Jia W, Li H. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: insights on mechanism and application of metabolomics. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 300.

21. Yuan L, Bambha K. Bile acid receptors and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2015; 7: 2811-8.
22. Phelan JP, Reen FJ, Martin JA, et al. Rethinking the bile acid/gut microbiome axis in cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 115736-47.
23. Panek-Jeziorna M, Mulak A. The role of bile acids in the pathogenesis of bowel diseases. *Postępy Hig Med Dosw* 2017; 71: 737-46.
24. Torres J, Palmela C, Brito H, et al. The gut microbiota, bile acids and their correlation in primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 112-22.
25. Kukla M, Mazur W, Bułdak RJ, Mazur W. Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines visfatin, chemerin and vaspin in chronic hepatitis. *Mol Med* 2011; 17: 1397-410.
26. Kukla M, Berdowska A, Gabriel A, et al. Association between hepatic angiogenesis and serum adipokine profile in non-obese chronic hepatitis C patients. *Pol J Pathol* 2011; 62: 218-28.
27. Waluga M, Kukla M, Żorniak M, et al. Vaspin mRNA levels in the liver of morbidly obese women with nonalcoholic fatty liver disease. *Pol J Pathol* 2017; 68: 128-37.
28. Kajor M, Kukla M, Waluga M, et al. Hepatic chemerin mRNA in morbidly obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Pol J Pathol* 2017; 68: 117-27.
29. Fabersani E, Abeijon-Mukdsi MC, Ross R, et al. Specific strains of lactic acid bacteria differentially modulate the profile of adipokines in vitro. *Front Immunol* 2017; 8: 266.
30. Zhu L, Baker S, Gill C, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013; 57: 601-9.
31. Sherriff JL, O'Sullivan T, Properzi C, et al. Cholin, its potential role in nonalcoholic fatty liver disease and the case for human and bacterial genes. *Adv Nutr* 2016; 7: 5-13.
32. Boursier J, Mueller O, Barret M, et al. The severity of NAFLD is associated with gut symbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology* 2016; 63: 764-75.
33. Di Faria Ghetti F, Oliveira DG, de Oliveira JM, et al. Influence of gut microbiota on the development and progression of nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Nutr* 2018; 57: 861-76.
34. Xianfeng G, Shenghui L, Jiachun Z, et al. Genome sequencing of 39 *Akkermansia muciniphila* isolates reveals its population structure, genomic and functional diversity and global distribution in mammalian gut microbiotas. *BMC Genomics* 2017; 18: 800.
35. El Hage R, Hernandez-Sanabria E, Van de Wiele T. Emerging trends in "smart probiotics": functional consideration for the development of novel health and industrial applications. *Front Microbiol* 2017; 8: 1889.
36. Ponziani FR, Zocco MA, Gasbarrini A, et al. Eubiotic properties of rifaximin: disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 4491-9.
37. 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.
38. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, et al. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver disease. *J Gastroenterol* 2005; 39: 540-3.
39. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, et al. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharides in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 545-53.
40. Saltzman ET, Palacios T, Thomsen M, Vitetta L. Intestinal microbiome shifts, dysbiosis, inflammation and non-alcoholic fatty liver disease. *Front Microbiol* 2018; 9: 61.
41. Oldfield EC, Dong RZ, Johnson DA. Nonalcoholic fatty liver disease and the gut microbiota: exploring the connection. *J Gastrointest Dig Syst* 2014; 4: 245.

## PRACA POGLĄDOWA

# Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby – od prostego stłuszczenia do transplantacji wątroby

## Nonalcoholic fatty liver disease – from simple steatosis to liver transplantation

Kinga Czarnecka<sup>1</sup>, Paulina Czarnecka<sup>1</sup>,  
Olga Tronina<sup>1</sup>, Magdalena Durlik<sup>1</sup>,  
Piotr Małkowski<sup>2</sup>, Wojciech Lisik<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego, Transplantacyjnego i Leczenia Pozastrojowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

**ADRES DO KORESPONDENCJI:** Kinga Czarnecka, Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa, e-mail: kingaczarnecka1@gmail.com

### STRESZCZENIE

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, która jest wątrobową manifestacją otyłości i zespołu metabolicznego, będzie w najbliższych latach głównym wskazaniem do przeszczepienia wątroby. Poza zdekompensowaną marskością duży odsetek pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby wymaga transplantacji z powodu raka wątrobowokomórkowego, gdyż współwystępująca otyłość i cukrzyca typu 2 są czynnikami jego ryzyka, niezależnie od stopnia zaawansowania włóknienia. Śmiertelność pacjentów poddawanych transplantacji z powodu niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby w porównaniu z pozostałymi wskazaniami jest istotnie wyższa. Duże jest też ryzyko nawrotu stłuszczenia i zapalenia w przeszczepionej wątrobie. Zabiegi bariatryczne po transplantacji wątroby służą zmniejszeniu częstości powikłań chorób towarzyszących oraz nawrotów niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby.

**SŁOWA KLUCZOWE:** niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, marskość wątroby, przeszczepienie wątroby, operacja bariatryczna.

### ABSTRACT

Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic manifestation of obesity and the metabolic syndrome become the leading indication for liver transplantation. Liver transplantation is indicated in decompensated cirrhosis as well as in hepatocellular carcinoma related to obesity and type 2 diabetes mellitus, irrespective of liver fibrosis stage. Compared with non-non-alcoholic steatohepatitis patients, post-liver transplantation mortality is higher in nonalcoholic steatohepatitis patients. Either the risk of hepatic steatosis and graft inflammation. The goal of performing bariatric surgery after liver transplantation is to improve survival reducing comorbidities and the incidence of nonalcoholic steatohepatitis recurrent.

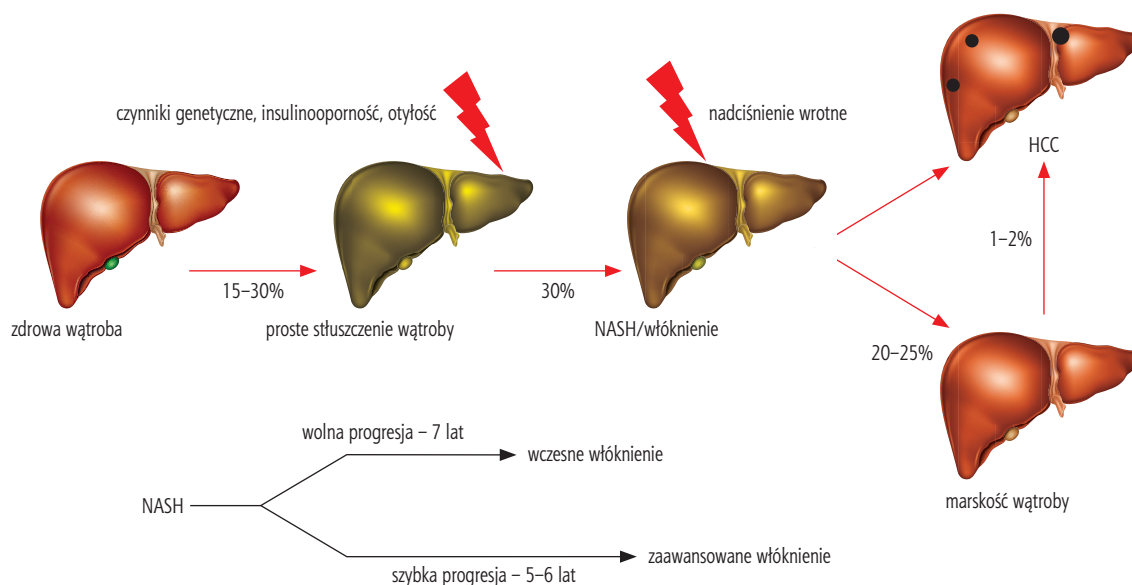
**KEY WORDS:** nonalcoholic fatty liver disease, liver cirrhosis, liver transplantation, bariatric surgery.

### WSTĘP

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD), postrzegana jako wątrobowa manifestacja zespołu metabolicznego, coraz częściej zyskuje miano globalnej epidemii [1].

Zgodnie z wytycznymi American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) choroba wiąże się z nadmiernym gromadzeniem tłuszczu w obrębie wątroby i jest pojęciem bardzo szerokim – obejmuje

łagodne proste stłuszczenie wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH), marskość wątroby, a także raka wątrobowokomórkowego (HCC). Opierając się na definicji AASLD, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby rozumiane jest jako obecność stłuszczenia w co najmniej 5% miąższu wątroby, któremu towarzyszą stan zapalny i balonowe uszkodzenie hepatocytów [2]. Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby stanowi agresywną postać NAFLD i charakteryzuje się wyższym odset-



RYCINA 1. Naturalna historia NAFLD [3]

kiem powikłań i śmiertelności, zwłaszcza u osób z postępującym włóknieniem (ryc. 1) [3].

Progresja NAFLD do NASH, porównując z populacją ogólną, łączy się z 10-krotnie większą chorobowością i śmiertelnością, 2-krotnie częstszym występowaniem chorób sercowo-naczyniowych oraz nowotworowych, szczególnie raka piersi i jelit. Częstość występowania NAFLD szacuje się na ok. 25% na świecie, NASH na 2–5%, natomiast u pacjentów z cukrzycą typu 2 (DM2) lub chorobliwą otyłością – odpowiednio na ponad 50% i 90% [4, 5]. Częstość występowania NASH w tej populacji wzrasta wówczas do ok. 40%. Dane te mogą być niedoszacowane ze względu na brak wiarygodnych testów diagnostycznych oraz bezobjawowego początkowego etapu choroby. Badanie retrospektywne oceniające materiał histopatologiczny bioptatu wątroby wykonanego w trakcie laparoskopowych operacji bariatrycznych u osób chorobliwie otyłych, dotychczas bez wywiadu chorób wątroby, wykazało, że w badanej grupie aż 58% pacjentów miało cechy NASH, a u 14% potwierdzono włóknienie w stopniu F 2 lub wyższym. Pacjenci z histologicznie potwierdzonym NASH, zwłaszcza z włóknieniem  $F \geq 2$ , mają największe ryzyko marskości i śmiertelności związanej z chorobą wątroby [4]. Przewiduje się, że do 2030 r. NAFLD będzie głównym wskazaniem do transplantacji wątroby [5–10]. Dlatego tak ważna z punktu widzenia zarówno pacjenta, jak i klinicysty jest wczesna identyfikacja grup potencjalnie wysokiego ryzyka.

## DIAGNOSTYKA

Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa ds. Chorób Wątroby, Cukrzycy i Otyłości diagnostycz-

nym badaniem przesiewowym, które jako pierwsze ze względu na dostępność i niski koszt powinno zostać wykonane w każdym przypadku podejrzenia NAFLD, jest ultrasonografia jamy brzusznej [11]. Niestety jej wartość diagnostyczna obarczona jest dużym ryzykiem błędu ze względu na ograniczenia czułości; w przypadku stłuszczenia miększu wątroby  $< 20\%$ , jak również u osób ze znaczną otyłością (wskaźnik masy ciała (BMI)  $> 40 \text{ kg/m}^2$ ) [12–14]. Istnieją jednak badania, które dowodzą, że NAFLD z ok. 90-procentowym powodzeniem może być wykryte za pomocą ultrasonografii u otyłych pacjentów (BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), w 65% u chorych z nadwagą (BMI 25,0–29,9  $\text{kg/m}^2$ ) i tylko w 25% u chorych z prawidłową masą ciała (20,0–24,9  $\text{kg/m}^2$ ).

Bardziej specyficznymi, nieinwazyjnymi technikami obrazowania są rezonans magnetyczny lub elastografia. Połączenie badań biochemicznych oceniających czynność wątroby, badań obrazowych oraz nieinwazyjnej oceny włóknienia, np. elastografii, może być akceptowalnym, nieinwazyjnym narzędziem do identyfikacji pacjentów z niskim ryzykiem progresji włóknienia lub marskości wątroby. W wielu przypadkach można dzięki temu uniknąć biopsji, jednak złotym standardem diagnostycznym nadal jest ocena histopatologiczna bioptatu wątroby. Jako jedyna pozwala ona na ustalenie ostatecznego rozpoznania oraz na różnicowanie między NAFLD a NASH [11]. Duże nadzieje wiąże się obecnie z testami pozwalającymi nieinwazyjnie różnicować NAFLD od NASH. Biomarkery śmierci komórki i apoptozy (m.in. *caspase-generated CK-18 fragment*), czynniki wzrostu fibroblastów 21 (FGF21), insulinopodobny czynnik wzrostu 2 (IGF-2) oraz receptor dla czynnika wzrostu dla naskórka (EGFR) mogą nie tylko pomóc w określeniu stopnia zaawan-

TABELA 1. Ocena aktywności w NASH [22]

Ocena aktywności NASH (grade) $G = S + L + B$					
Stłuszczenie	Punktacja (S)	Zapalenie zrazikowe	Punktacja (L)	Balonowate zwyrodnienie hepatocytów	Punktacja (B)
< 5%	0	< 2	0	brak	0
5–33%	1	2–4	1	kilka zmienionych balonowato hepatocytów	1
34–66%	2	4	2	wiele zmienionych balonowato hepatocytów	2
66%	3				

Interpretacja: < 2 pkt – wyklucza NASH, 3–4 pkt – wartość graniczna, 5–8 pkt – potwierdza NASH.

TABELA 2. Ocena włóknienia w NASH [22]

brak	0
łagodne okołozatokowe włóknienie	1a
umiarkowane okołozatokowe włóknienie	1b
wrotne i okołowrotne włóknienie	1c
okołozatokowe wrotne i okołowrotne włóknienie	2
włóknienie mostkujące	3
marskość	4

sowania choroby, lecz także oczekuje się, że przyczynią się do odkrycia nowych potencjalnych punktów uchwytu dla leczenia celowanego [15–22] (tab. 1, 2).

Wbrew powszechnemu przekonaniu NAFLD nie dotyczy jedynie osób z nadwagą i otyłych. W piśmiennictwie można znaleźć opisy przypadków NAFLD u ludzi z BMI poniżej 25 kg/m<sup>2</sup>. Częstość występowania NAFLD u osób szczupłych wg różnych źródeł wynosi od 12% do 20% [23–25]. Najczęściej ma związek z przewagą trzewnej tkanki tłuszczowej, co łączy się z insulinoopornością i ryzykiem rozwoju NAFLD [26]. Pacjenci z NAFLD i prawidłową masą ciała są na ogół młodszy, mają też mniej zaawansowane włóknienie, mimo to w długoterminowej obserwacji występuje u nich większe ryzyko rozwoju poważnej choroby wątroby niż w przypadku pacjentów z BMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup> (15,5% vs 9,3%) [26]. Ten paradoks można wyjaśnić występowaniem określonych wariantów genów PNPLA3, TM6SF2 i MBOAT7 związanych z rozwojem stłuszczenia wątroby. Podobnej różnicy nie obserwowano między pacjentami z NAFLD z prawidłową masą ciała a osobami z BMI powyżej 30 kg/m<sup>2</sup> (15,3% vs 13,8%) [26].

## LECZENIE

Obecnie opcje terapeutyczne NASH są bardzo ograniczone, zarówno ze względu na dużą złożoność choroby, niepełne poznanie patomechanizmów jej rozwoju i progresji, jak i duży wpływ zmienności osobniczej. Leczenie farmakologiczne ukierunkowane

jest na walkę z chorobami współistniejącymi, głównie o podłożu metabolicznym.

Pierwszym krokiem terapeutycznym w leczeniu NASH powinno być postępowanie dietetyczne oraz redukcja masy ciała. Zmniejszenie masy ciała o 2,7 ± 5 kg, niezależnie od wyjściowego BMI, znacząco wpływa na remisję NAFLD. Redukcja masy ciała o 3–5% masy wyjściowej jest wystarczająca do zmniejszenia stłuszczenia, podczas gdy regresję włóknienia można uzyskać dopiero po zmniejszeniu masy ciała o nie mniej niż 10% [2].

Zalecenia dietetyczne sugerują redukcję liczby przyjmowanych dziennie kalorii o 30% – u mężczyzn maksymalnie 1200–1600 kcal/dobę, a u kobiet 1000–1200 kcal/dobę [2, 27]. Dieta powinna być wzbogacona o wielonienasycone kwasy tłuszczowe, a także antyoksydanty. Preferowane są białka pochodzenia roślinnego, należy natomiast unikać tłuszczów wielonienasyconych i *trans* oraz białek pochodzenia zwierzęcego. U chorych ze zdekompenzowaną marskością wątroby utrata masy ciała musi być ściśle kontrolowana, gdyż łatwo można pogłębić stan istniejącego już niedożywienia i wyniszczenia. Wysiłek fizyczny o średniej intensywności (3,0–5,9 METs tygodniowo), zgodnie z sugestią badaczy, może mieć związek z redukcją nasilenia NASH oraz włóknienia [2]. Wskazana jest też przewaga wysiłku aerobowego nad anaerobowym, jednak nie ma wytycznych i zaleceń dotyczących intensywności, rodzaju oraz częstości wykonywania wysiłku fizycznego. Tiazolidynediony (pioglitazon) w dawce 45 mg/dobę u pacjentów z potwierdzonym w biopsji NASH i stanem przedcukrzycowym lub cukrzycą typu 2 poprawiają insulinooporność, redukują aktywność aminotransferaz oraz zmniejszają cechy stłuszczenia i zapalenia. Ich zastosowanie ograniczają działania niepożądane, takie jak przyrost masy ciała, retencja płynów, utrata masy kostnej lub podejrzenie zwiększonego ryzyka rozwoju raka pęcherza moczowego [2].

Dane dotyczące pozytywnego wpływu na stan zapalny oraz progresję włóknienia wątroby liraglutylu, analogu ludzkiego glukagonopodobnego peptydu 1,



TABELA 3. Terapie w NAFLD/NASH [28]

Zmiana stylu życia	utrata masy ciała, zmiana nawyków żywieniowych, aktywność fizyczna
Leki zwiększające wrażliwość tkanek na insulinę	po pochodne tiazolidynodionu, metformina
Leki zmniejszające stężenie lipidów	statyny, ezetymib
Preparaty hepatoprotekcyjne	kwas ursodeoksycholowy
Antyoksydanty	witamina E
Leki inkretynowe	agoniści receptora GLP-1 (peptydu glukagonopodobnego 1), inhibitory DPP IV (peptydazy dipeptydylowej IV)
Czynniki przeciwzapalne	pentoksyfilina
Inne	probiotyki, blokery receptora angiotensynowego, leczenie chirurgiczne: operacje bariatryczne, przeszczepienie wątroby
Nowe możliwości terapeutyczne	inhibitory kaspaz, inhibitory ASK 1, inhibitory p38 MAPK, agoniści PPAR- $\alpha$ i $\delta$ , agoniści FXR, inhibitory NOX-1/4, antagoniści galektyny 3, inhibitory acetyl CoA karboksylazy, analogi FGF-21 i FGF-19, inhibitory CCR2 i CCR5, inhibitory SCD-1, inhibitory OXLDL-2, sirtuiny

ASK – apoptosis signal-regulating kinase, MAPK – mitogen-activated protein kinases, PPAR – peroxisome proliferator-activated receptors, FXR – farnesoid X receptor, NOX – NADPH oxidase, FGF – fibroblast growth factor, CCR – chemokine receptor, SCD – stearyl-CoA desaturase.

nasilającego zależne od glukozy wydzielanie insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki nie są wystarczające, nie znalazły więc zastosowania w codziennej praktyce.

Antyoksydacyjne właściwości witaminy E zostały wykorzystane u pacjentów z NASH bez współistniejącej cukrzycy. Podczas jej nieprzerwanego stosowania uzyskano poprawę zapalenia i włóknienia wątroby w badaniu histopatologicznym, jednak doniesienia o zwiększonej śmiertelności oraz udokumentowanych przypadkach raka piersi w przypadku długotrwałego jej stosowania istotnie zmniejszyły zainteresowanie witaminą E w terapiach NASH (tab. 3) [2, 28].

## OPERACJA BARIATRYCZNA

W przypadku nieadekwatnej redukcji masy ciała poprzez stosowanie diety i wysiłku fizycznego alternatywą może być operacja bariatryczna. Kwalifikowani są do niej pacjenci z BMI 40 kg/m<sup>2</sup> lub  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> i zdiagnozowaną chorobą towarzyszącą. Poza poprawą parametrów ciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki lipidowej, kontroli glikemii, powikłań obturacyjnego bezdechu sennego może też mieć wpływ na histologiczną regresję stłuszczenia, zmian zapalnych, a nawet powodować redukcję włóknienia u pacjentów z NASH o 33,8% [29]. Co prawda Cochrane w raporcie z 2010 r. stwierdza brak wystarczających danych, by jednoznacznie uznać operacje bariatryczne za opcję terapeutyczną NASH. Informacje te potwierdzają zalecenia AASLD z 2018 r. [2].

Najczęściej wykonywanym zabiegiem bariatrycznym u otyłych pacjentów kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby jest resekcja rękawowa żołądka. Polega ona na usunięciu części żołądka z dnem wzdłuż krzywizny większej. Poza redukcją powierzchni wchłania-

nalnej żołądka zmniejsza się liczba komórek wydzielających grelinę, odpowiadających za pobudzenie ośrodka głodu. Przeciętna redukcja masy ciała osiągnięta tą metodą wynosi 40–70% w ciągu 12 miesięcy [30]. Inne techniki zabiegów bariatrycznych, takie jak opaskowanie żołądka czy wytworzenie pomostu omijającego żołądek sposobem Roux-en-Y, ze względu na ryzyko wystąpienia powikłań nie są zalecane biorcom wątroby [31–33].

Pacjenci ze zdekompensowaną marskością wątroby oraz nadciśnieniem wrotnym nie powinni być poddawani operacjom bariatrycznym, gdyż mają zdecydowanie większe ryzyko zgonu (16,3%) w porównaniu z chorymi ze skompensowaną marskością (0,9%) lub też bez współistniejącej choroby wątroby (0,3%) [34].

Zabiegi bariatryczne po transplantacji wątroby zmniejszają liczbę powikłań chorób towarzyszących oraz nawrotów NASH. Największe wątpliwości w po-transplantacyjnym przeprowadzeniu zabiegów bariatrycznych budzą ewentualne zaburzenia wchłaniania leków immunosupresyjnych lub utrudnione gojenie ran.

W badaniu Pillaia i Rinelli i wsp. u 9 pacjentów po rękawowej resekcji żołądka, średnio 5,9 roku po przeszczepieniu wątroby, uzyskano redukcję masy ciała o 55,5% w ciągu 6 miesięcy, bez zmian stężeń inhibitorów kalcyneuryny [35].

Porównując pacjentów po przeszczepieniu wątroby redukujących masę ciała metodami postępowania nieinwazyjnego lub laparoskopowej *sleeve*-gastrektomii – zdecydowanie więcej korzyści odnosili chorzy po resekcji żołądka. Średni BMI w obu grupach wynosił odpowiednio 35 kg/m<sup>2</sup> i 29 kg/m<sup>2</sup>. U pacjentów po gastrektomii nie obserwowano cukrzycy ani stłuszczenia wątroby vs 35% i 21% u pacjentów leczonych zacho-

wawczo, wśród których więcej też było zgonów i utraty przeszczepionej wątroby.

Jednoczesna resekcja żołądka i transplantacja wątroby należy do kazuistyki i w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach redukuje koszty, stres i dolegliwości bólowe związane z zabiegiem.

## PRZESZCZEPIENIE WĄTROBY

Średnie przeżycie pacjenta z marskością w przebiegu NASH istotnie zmniejsza się po wystąpieniu pierwszego epizodu dekomensacji i nie przekracza 2 lat. Ze względu na brak skutecznych, jednoznacznie potwierdzonych metod leczenia w zaawansowanych stadiach włóknienia i marskości często jedyną formą terapii jest transplantacja wątroby (Ltx). Według danych UNOS/OPTN w Stanach Zjednoczonych częstość przeszczepienia wątroby związana z marskością wątroby o etiologii NASH gwałtownie wzrosła – z 1,2% w 2001 r. do 17,4% w 2014 r. [6, 36]. Należy też pamiętać, że w przypadku NASH zdekomensowana marskość nie jest jedynym wskazaniem do Ltx. Jest nim również HCC, gdyż obserwowano przypadki występowania tego nowotworu u pacjentów z NASH bez współistniejącej marskości wątroby. Szerokie badania epidemiologiczne jednoznacznie potwierdzają, że współwystępująca otyłość i cukrzyca typu 2 są niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju HCC [11].

Dane europejskie wskazują, że wśród nowych rozpoznanych HCC nawet 35% dotyczy pacjentów z NASH. Według niektórych źródeł mniej niż 50% pacjentów z NAFLD w chwili potwierdzenia HCC miało marskość wątroby, podczas gdy w innych przewlekłych chorobach wątroby z ogniskiem HCC marskość występowała w 70–90% przypadków. Łączna częstość występowania HCC w marskości z powodu NASH wynosi 2,4–12,8% w ciągu 3,2–7,2 roku, a śmiertelność u pacjentów z NAFLD/NASH 0–3% w ciągu 5,6–21 lat.

Pomimo ciągłego rozwoju zarówno w zakresie technik chirurgicznych, jak i opieki potransplantacyjnej długofalowe wyniki pacjentów poddanych Ltx z powodu NASH nie są optymalne. Według Malika i wsp., śmiertelność pacjentów poddawanych Ltx z powodu marskości o etiologii NASH wynosi 6,1% i jest znacząco wyższa w porównaniu z pacjentami poddawanych Ltx z powodu marskości o innej etiologii (0,5–3,1%) [37]. U 8–31,1% pacjentów występuje stłuszczeniowe zapalenie w przeszczepionej wątrobie, a 5–12% chorych wymaga ponownej transplantacji z powodu nawrotu choroby podstawowej [37–39].

Poza uwarunkowaniami genetycznymi lub stopniem stłuszczenia otrzymanego narządu może to wynikać z trudności w kontrolowaniu przyrostu masy ciała i glikemii w przebiegu przewlekłego leczenia im-

munosupresyjnego, głównie glikokortykosteroidami i inhibitorami kalcyneuryny.

Niektórzy szacują ryzyko wystąpienia NAFLD w narządzie przeszczepionym w zależności od liczby składowych zespołu metabolicznego występujących przed transplantacją i wynosi ono od 12% dla jednej składowej do 100% dla sześciu komponentów zespołu metabolicznego. La Mattina i wsp. u otyłych pacjentów poddawanych Ltx stwierdzili, że mają oni znacznie gorsze wyniki w porównaniu z chorymi z prawidłową masą ciała. Dotyczyło to przeżycia graftu, konieczności przetaczania koncentratów krwiopochodnych, czasu pobytu na oddziale intensywnej terapii, a także powikłań septycznych i żółciowych. Odsetek incydentów pierwotnego niepodjęcia funkcji przez przeszczepiony narząd u pacjentów bardzo otyłych i chorośliwie otyłych, wynoszący 9% i 10%, jest niemal dwukrotnie większy niż u chorych nieotyłych i istotnie zwiększa roczną i 2-letnią śmiertelność tej grupy pacjentów. Szczególnie wysoką śmiertelność, rzędu 40%, obserwowano u pacjentów z BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> i MELD  $\geq 22$  podczas transplantacji [4]. Inne badania potwierdzają zwiększony odsetek występowania incydentów sercowo-naczyniowych, infekcji pooperacyjnych oraz ostrego uszkodzenia nerek po transplantacji w przypadku współwystępowania otyłości i insulinooporności.

W przeciwieństwie do przedstawionych wyników analiza danych z Mayo Clinic wskazuje, że nie ma istotnej różnicy w przeżyciu pacjenta ani graftu, jeśli BMI pacjenta zostanie skorelowane z masą wodobrzusza i obrzęków w momencie transplantacji, co zmniejsza wartość BMI nawet o 11–20%. Badacze podkreślają, że wodobrzusze, a nie BMI, jest czynnikiem ryzyka śmiertelności [40].

Progresja NASH do marskości po przeszczepieniu postępuje znacznie szybciej niż przy niewydolności wątroby o odmiennej etiologii, niezależnie od stosowanego schematu immunosupresji. Potencjalnym czynnikiem rozwoju cukrzycy oraz NAFLD po przeszczepieniu może być mutacja PNPLA3 (*non-CC genotype*) i IL28B (*non TT-genotype*) [41–43].

U chorych z NASH częściej występują epizody zakrzepicy żyły wrotnej, co może skutkować wykluczeniem ich z listy oczekujących na przeszczepienie [44–46]. Dodatkową, negatywną rolę odgrywają choroby towarzyszące, które wpływając na stan ogólny chorego, istotnie zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań okołoperacyjnych i zmniejszają szansę na otrzymanie narządu [46, 47].

Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby jest też niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju niewydolności nerek po przeszczepieniu. Dwa lata po Ltx u 31,2% pacjentów z NASH występuje przewlekła cho-

roba nerek w stadium IIIb, a jedynie u 8,3% chorych z niewydolnością wątroby o innej etiologii, niezależnie od ścisłej kontroli stężenia nefrotoksycznych leków immunosupresyjnych, a także monitorowania odpowiedzialnych za nefropatię chorób współistniejących [48]. Stopień włóknienia wątroby u pacjentów z NASH koreluje ze stopniem niewydolności nerek. Marskość wątroby w przebiegu NASH może być czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby nerek w stadium III i więcej 5 lat po Ltx. Wraz ze wzrostem prawdopodobieństwa włóknienia w NAFLD *fibrosis score* 4-krotnie wzrasta ryzyko progresji w kierunku przewlekłej choroby nerek [49, 50]. Gorszą funkcję i 1,5-krotnie wyższe ryzyko utraty przeszczepionej nerki obserwuje się u pacjentów z jednoczesnym przeszczepieniem nerki i wątroby, u których przyczyną marskości wątroby było NASH [9].

Zwiększająca się częstość występowania otyłości i insulinooporności oraz rozpoznania NAFLD niewątpliwie nie jest bez wpływu na dostępną pulę potencjalnych dawców narządów. Z analizy danych bazy UNOS wynika zmniejszenie jednorocznego przeżycia przeszczepionego narządu w przypadku stłuszczenia wątroby dawcy > 30% [51]. Stłuszczenie przekraczające 20–30% powinno wykluczać narząd, czego rygorystyczne przestrzeganie istotnie wydłużyłoby czas oczekiwania na przeszczepienie ze względu na problem niedoboru dawców narządów.

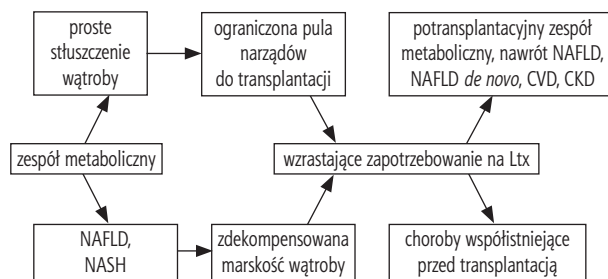
Tylko w 2010 r. 21% potencjalnych dawców wątroby zostało wykluczonych z powodu zbyt zaawansowanego wieku, zbyt dużego BMI i rozpoznania cukrzycy [52]. Od 3% do 21% potencjalnych żywych dawców fragmentu wątroby zostaje wykluczonych z powodu histopatologicznie potwierdzonego NAFLD [53]. Ocenę histopatologiczną narządu wykonuje się wyłącznie w przypadku podejrzenia istotnego stłuszczenia w ocenie makroskopowej lub w przypadku dużego klinicznego ryzyka rozpoznania NAFLD u dawcy [4].

## PODSUMOWANIE

Zwiększający się odsetek rozpoznania zespołu metabolicznego na świecie wpływa nie tylko na częstość kwalifikacji do przeszczepienia wątroby z powodu NAFLD, lecz także znacząco zmniejsza pulę potencjalnych dawców wątroby (ryc. 2) [54].

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.



NAFLD – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, CVD – choroby układu krążenia, CKD – przewlekła choroba nerek, Ltx – transplantacja wątroby, NASH – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby.

**RYCINA 2.** Zwiększający się w światowej populacji odsetek rozpoznania zespołu metabolicznego wpływa nie tylko na częstość kwalifikacji do przeszczepienia wątroby z powodu NAFLD, znacząco zmniejsza też pulę potencjalnych dawców wątroby [54]

## PIŚMIENNICTWO

- Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, et al. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8: 200.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-57.
- Hardy T, Oakley F, Anstee QM, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and disease spectrum. *Ann Rev Pathol* 2016; 11: 451-96.
- Jayakumar S. Liver transplantation for non-alcoholic fatty liver disease – a review. *AME Med J* 2018; doi: 10.21037/amj.2018.01.16.
- Doycheva I, Watt KD, Rifai G, et al. Increasing burden of chronic liver disease among adolescents and young adults in the USA: a silent epidemic. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 1373-80.
- Cholnkeril G, Wong RJ, Hu M, et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the US: temporal trends and outcomes. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 2915-22.
- Wong R, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; 148: 547-55.
- Mittal S, Sada YH, El-Serag HB, et al. Temporal trends of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma in the veteran affairs population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 594-601.
- Singal A, Hasanin M, Kaif M, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for simultaneous liver kidney transplantation in the United States. *Transplantation* 2016; 100: 607-12.
- Pais R, Barritt AS 4th, Calmus Y, et al. NAFLD and liver transplantation: current burden and expected challenges. *J Hepatol* 2016; 65: 1245-57.
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Facts* 2016; 9: 65-90.
- Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-50.
- Fishbein M, Castro F, Cheruku S, et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 619-25.

14. Ryan C, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 1114-22.
15. Cusi K, Chang Z, Harrison S, et al. Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2014; 60: 167-74.
16. El Bassat H, Ziada DH, Hasby EA, et al. Apoptotic and anti-apoptotic seromarkers for assessment of disease severity of non-alcoholic steatohepatitis. *Arab J Gastroenterol* 2014; 15: 6-11.
17. Shen J, Chan HL, Wong GL, et al. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis by combined serum biomarkers. *J Hepatol* 2012; 56: 1363-70.
18. Giraudi P, Gambaro SE, Ornelas Arroyo S, et al. A simple in silico strategy identifies candidate biomarkers for the diagnosis of liver fibrosis in morbidly obese subjects. *Liver Int* 2018; 38: 155-63.
19. Hagstrom H, Stal P, Hultcrantz R, et al. IGFBP-1 and IGF-I as markers for advanced fibrosis in NAFLD – a pilot study. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 1427-34.
20. Ajmera V, Perito ER, Bass NM, et al. Novel plasma biomarkers associated with liver disease severity in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2017; 65: 65-77.
21. Qi S, Xu D, Li Q, et al. Metabonomics screening of serum identifies pyroglutamate as a diagnostic biomarker for nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Chim Acta* 2017; 473: 89-95.
22. Kleiner D, Brunt E, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-21.
23. Bhat G, Baba CS, Pandey A, et al. Insulin resistance and metabolic syndrome in nonobese Indian patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Trop Gastroenterol* 2013; 34: 18-24.
24. Nishioji K, Sumida Y, Kamaguchi M, et al. Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in a non-obese Japanese population, 2011–2012. *J Gastroenterol* 2015; 50: 95-108.
25. Feng RN, Du SS, Wang C, et al. Lean-non-alcoholic fatty liver disease increases risk for metabolic disorders in a normal weight Chinese population. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17932-40.
26. Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: a long-term follow-up study. *Hepatol Commun* 2018; 2: 48-57.
27. Perumpail B, Cholankeril R, Yoo ER, et al. An overview of dietary interventions and strategies to optimize the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diseases* 2017; 5: pii: E23.
28. Singh S, Osna N, Kharbanda K. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: a review. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6549-70.
29. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 2015; 149: 379-88.
30. Suraweera D, Dutson E, Saab S. Liver transplantation and bariatric surgery. *Clin Liver Dis* 2017; 21: 215-30.
31. Tichansky D, Madan A. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass is safe and feasible after orthotopic liver transplantation. *Obes Surg* 2005; 15: 1481-6.
32. Rogers C, Alloway RR, Alexander JW, et al. Pharmacokinetics of mycophenolic acid, tacrolimus and sirolimus after gastric bypass surgery in end-stage renal disease and transplant patients: a pilot study. *Clin Transplant* 2008; 22: 281-91.
33. Gentileschi P, VENZA M, Benavoli D, et al. Intrahepatic balloon followed by biliopancreatic diversion in a liver transplant recipient: a case report. *Obes Surg* 2009; 19: 1460-3.
34. Mosko J, Nguyen G. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 897-901.
35. Pillai A, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease: is bariatric surgery the answer? *Clin Liver Dis* 2009; 13: 689-710.
36. Zezos P, Renner E. Liver transplantation and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15532-8.
37. Malik S, DeVera M, Fontes P, et al. Outcome after liver transplantation for NASH cirrhosis. *Am J Transplant* 2009; 9: 782-93.
38. Patil D, Yerian L. Evolution of nonalcoholic fatty liver disease recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2012; 18: 1147-53.
39. Kim W, Poterucha J, Porayko M, et al. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis following liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 1802-5.
40. Leonard J, Heimbach JK, Malinchoc M, et al. The impact of obesity on long-term outcomes in liver transplant recipients – results of the NIDDK Liver Transplant Database. *Am J Transplant* 2008; 8: 667-72.
41. Kim H, Lee KW, Lee K, et al. Effect of PNPLA3 I148M polymorphism on histologically proven non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients. *Hepatol Res* 2018; 48: E162-71.
42. Watt K, Dierkhising R, Fan C, et al. Investigation of PNPLA3 and IL28B genotypes on diabetes and obesity after liver transplantation: insight into mechanisms of disease. *Am J Transpl* 2013; 13: 2450-7.
43. Finkenstedt A, Auer C, Glodny B, et al. Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 rs738409-G in recipients of liver transplants is a risk factor for graft steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1667-72.
44. Tripodi A, Fracanzani AL, Primignani M, et al. Procoagulant imbalance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2014; 61: 148-54.
45. Stine J, Shah NL, Argo CK, et al. Increased risk of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Transpl* 2015; 21: 1016-21.
46. Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol* 2012; 57: 203-12.
47. O'leary J, Landaverde C, Jennings L, et al. Patients with NASH and cryptogenic cirrhosis are less likely than those with hepatitis C to receive liver transplants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 700-4.
48. Houlihan D, Armstrong MJ, Davidov Y, et al. Renal function in patients undergoing transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis: time to reconsider immunosuppression regimens? *Liver Transpl* 2011; 17: 1292-8.
49. Sesti G, Sciacqua A, Fiorentino TV, et al. Association between noninvasive fibrosis markers and cardio-vascular organ damage among adults with hepatic steatosis. *PLoS One* 2014; 9: e104941.
50. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014; 11: e1001680.
51. Spitzer A, Lao OB, Dick AA, et al. The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. *Liver Transplant* 2010; 16: 874-84.
52. Orman E, Barritt AS 4th, Wheeler SB, Hayashi PH. Declining liver utilization for transplantation in the United States and the impact of donation after cardiac death. *Liver Transplant* 2013; 19: 59-68.
53. Minervini M, Ruppert K, Fontes P, et al. Liver biopsy findings from healthy potential living liver donors: reasons for disqualification, silent diseases and correlation with liver injury tests. *J Hepatol* 2009; 50: 501-10.
54. Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Mijic M. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation – where do we stand? *World J Gastroenterol* 2018; 24: 1491-506.

## PRACA POGLĄDOWA

# Hepatotoksyczność zielonej herbaty

## Hepatotoxicity of green tea

Magdalena Rogalska-Płońska, Robert Flisiak

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

**ADRES DO KORESPONDENCJI:** Magdalena Rogalska-Płońska, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, e-mail: pmagdar@gmail.com

### STRESZCZENIE

Zielona herbata cieszy się rosnącą popularnością na całym świecie ze względu na podkreślane coraz częściej korzyści zdrowotne, takie jak zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego, wspomaganie utraty masy ciała lub też działanie przeciwnowotworowe. Odpowiadają za to katechiny, związki polifenolowe zawarte w liściach rośliny *Camellia sinensis*, a spośród nich głównie galusan epigalokatechiny (EGCG). Niestety wraz z popularnością zielonej herbaty pojawiły się również doniesienia o jej działaniu hepatotoksycznym. W pracy omówiono najważniejsze wyniki dostępnych badań, analiz przypadków oraz badań kontrolowanych z randomizacją dotyczące stosowania EGCG.

**SŁOWA KLUCZOWE:** zielona herbata, galusan epigalokatechiny, *Camellia sinensis*, hepatotoksyczność.

### ABSTRACT

There is rising popularity of the green tea in the world, mainly due to the health benefits as: decrease of cardiovascular risk, weight loss or anticancer properties. The substances responsible for this are catechins – polyphenolic compounds extracted from the *Camellia sinensis* plant and of them gallate epigallocatechin (EGCG) is the most prevalent one. Unfortunately, along with growing popularity of the green tea, its hepatotoxic effect has been revealed. In this paper the most important results of available studies, case reports and randomised controlled trials concerning EGCG treatment were discussed.

**KEY WORDS:** green tea, gallate epigallocatechin, *Camellia sinensis*, hepatotoxicity.

### WSTĘP

Zielona herbata (ZH) cieszy się rosnącą popularnością na całym świecie nie tylko ze względu na smak i aromat, lecz także na często podkreślane korzyści zdrowotne, w tym m.in. zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego, wspomaganie utraty masy ciała, poprawę kontroli glikemii, właściwości przeciwnowotworowe oraz zapobieganie chorobom układu nerwowego i kostno-stawowego. Działania te, w większości opisywane jako prawdopodobne, nie zostały dotychczas jednoznacznie potwierdzone naukowo [1–3]. Mimo to suplementy diety zawierające ZH są reklamowane jako panaceum na wiele chorób i dolegliwości.

Zieloną herbatę uzyskuje się z liści rośliny o nazwie *Camellia sinensis*. Rocznie na świecie produkuje się ok. 3 miliardów kg herbaty [4]. Dostępne na rynku liczne jej gatunki różnią się stopniem „fermentacji” świeżo zebranych liści, co wpływa na cechy organoleptyczne

napoju. Stopień „fermentacji” oznacza stopień utleniania enzymatycznego, który warunkuje podział herbat na: czarną (całkowicie utlenowaną), ulung (częściowo utlenowaną) oraz zieloną, która jest produkowana z pominięciem procesu oksydacji. W procesie produkcyjnym ZH świeżo zebrane liście są suszone w wysokiej temperaturze lub poddawane działaniu gorącej pary w celu inaktywacji oksydaz polifenolowych. Poza metyloksantynami (kofeiną, teofiliną i teobrominą), najważniejszymi cząsteczkami bioaktywnymi herbaty są polifenole, które stanowią do 30% masy suchych liści i są to głównie katechiny – epigalokatechina (EGC), galusan epigalokatechiny (EGCG), epikatechina (EC) i galusan epikatechiny (ECG). W największym stężeniu występuje EGCG, stanowi bowiem 50% wszystkich polifenoli. Jednocześnie związek ten ma najwyższy potencjał antyoksydacyjny, a także największą aktywność biologiczną [5]. Z dużymi stężeniami katechin wiążą się antyoksydacyjne właściwości

herbaty oraz jej potencjalny protekcyjny wpływ na procesy patologiczne związane z działaniem wolnych rodników tlenowych [6].

W związku z rosnącym spożyciem ZH na świecie pojawiły się doniesienia na temat ewentualnych niekorzystnych jej działań, w tym uszkodzenia wątroby [7, 8]. Dotyczyły one głównie stosowania preparatów odchudzających zawierających ZH, a seria 13 przypadków toksycznego uszkodzenia wątroby doprowadziła w 2003 r. do całkowitego wycofania z rynku leku wspomagającego utratę masy ciała o nazwie Exolise® i spowodowała wzmożone monitorowanie profilu bezpieczeństwa tej grupy leków [9]. Również w 2009 r. po serii przypadków ostrego uszkodzenia wątroby Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) wydała oświadczenie przestrzegające przed stosowaniem preparatu złożonego Hydroxycut® zawierającego w składzie wyciąg z ZH i zalecanego jako „spalacz tłuszczu”. Został on wycofany, jednak na rynku pozostały liczne suplementy, niejednokrotnie o identycznym składzie [5].

## BIODOSTĘPNOŚĆ I METABOLIZM

Biodostępność katechin zawartych w ZH po doustnym przyjęciu wynosi mniej niż 0,2% zarówno u ludzi, jak i u zwierząt doświadczalnych [10, 11]. Od 2 do 4 godzin od wypicia dwóch filiżanek ZH stężenie katechin we krwi osiąga największą wartość, wynoszącą 0,5  $\mu\text{M}$  [12]. Całkowita biodostępność przy doustnym przyjęciu EGCG wynosi ok. 0,1% i równa jest spożyciu 10 mg ekstraktu z ZH na 1 kg masy ciała [11]. *In vivo* katechiny są metabolizowane podczas licznych reakcji, w tym metylacji, glukuronizacji, sulfonowania i oksydacyjnej degradacji [13]. Dwoma głównymi narządami biorącymi udział w metabolizmie katechin są wątroba i jelita. Jedna trzecia katechin stwierdzanych we krwi naczyń kręgowych występuje w postaci sprzężonej z glukuronianem lub w formie etylowanej, co świadczy o zachodzeniu procesów glukuronizacji i metylacji katechin w obrębie jelit. Następnie związki te trafiają do wątroby, gdzie poddawane są działaniom UDP-glukurylotransferazy, sulfotransferazy i metylotransferazy. Opuszczając wątrobę, zarówno katechiny, jak i ich metabolity przenoszone są z krwią do innych narządów i tkanek. Aktywność biologiczna licznych metabolitów katechin jest nieznana [14].

## ROLA DETOKSYKACYJNA ZIELONEJ HERBATY

W ostatnich latach wielokrotnie podkreślano znaczenie katechin w procesie wychwytywania wolnych rodników. Powstają one wskutek działania toksyn śro-

dowiskowych, takich jak pestycydy, dym papierosowy, mykotoksyny i polichlorowane bifenyle, a konsekwencją ich działania jest m.in. uszkodzenie DNA i powstawanie nowotworów [14]. Stwierdzono wpływ wyciągu z ZH na zniesienie indukowanego działaniem pestycydów zahamowania proliferacji komórkowej i apoptozy, na modulowanie wewnątrzkomórkowych szlaków transdukcji sygnałowej oraz wywoływanie efektu neuroprotekcynowego [15]. Również działanie ochronne ZH na zaburzenia wywołane dymem papierosowym i aflatoksynami potwierdzono w kilku badaniach [16–18]. Coraz liczniejsze doniesienia sugerują także, że właściwości przeciwzapalne i antyoksydacyjne ZH mogą zmniejszać toksyczny wpływ polichlorowanych bifenyli na komórki endotelialne naczyń krwionośnych i przeciwdziałać wynikającym z tego powikłaniom, takim jak nadciśnienie tętnicze [19].

Pojawiają się jednak doniesienia dotyczące wzrostu liczby wolnych rodników tlenowych w komórkach pod wpływem EGCG, dlatego też wyłączne działanie antyoksydacyjne na poziomie komórkowym nie jest tak oczywiste, jak początkowo uważano [20]. Galusan epigalokatechiny ma silne właściwości antyoksydacyjne *in vitro*, ale uzyskane działanie nie jest do końca spójne z tym obserwowanym *in vivo*. Związek ten może również indukować stres oksydacyjny oraz powodować działania niepożądane wynikające z aktywności prooksydacyjnej [21]. Oprócz działań niepożądanych aktywność ta odpowiada za niektóre korzystne efekty działania EGCG, np. zdolność niszczenia komórek nowotworowych poprzez wytwarzanie nadtlenu wodoru [22].

## DAWKA HEPATOTOKSYCZNA

Wątroba jako narząd detoksykacyjny jest szczególnie wrażliwa na działanie ksenobiotyków. Ze względu na doniesienia dotyczące niekorzystnych działań ZH przeprowadzono badania eksperymentalne na zwierzętach z zastosowaniem dużych dawek EGCG w celu stwierdzenia możliwych działań toksycznych, w tym hepatotoksyczności [23]. Maksymalna dawka EGCG, przy której nie obserwowano żadnych działań niepożądanych, wynosiła od 500 mg/kg m.c./dobę do 2500 mg/kg m.c./dobę [24, 25]. W badaniu Ramachandran i wsp. również podjęto próbę oznaczenia minimalnej dawki hepatotoksycznej przy podawaniu wysoko oczyszczonej EGCG (98%) doustnie i dootrzewnowo przez 14 dni z 14-dniową obserwacją po zakończeniu eksperymentu [26]. Ponieważ katechiny charakteryzują się słabą biodostępnością po doustnym podaniu i przechodzą intensywną biotransformację w jelicie, w badaniu tym jako jedną z metod podania EGCG wybrano drogę dootrzewnową. Zwiększono w ten sposób biodostępność w celu

stwierdzenia jak największej liczby potencjalnych aktywności biologicznych. W trakcie podawania EGCG wykazano stopniowy wzrost stężenia aminotransferaz i fosfatazy alkalicznej (ALP) w zależności od dawki, pojawiający się szybciej przy podaniu badanej substancji dootrzewnowo, znacznie mniej wyrażony przy podaniu doustnym. Zapalenie wątroby spowodowane podaniem małych doustnych dawek EGCG było przejściowe. Przy zastosowaniu maksymalnych dawek badanej substancji (108 mg/kg m.c.) podanych dootrzewnowo obserwowano martwicę wątroby i śmierć wszystkich zwierząt poddanych eksperymentowi. W badaniu histopatologicznym stwierdzono objawy zapalenia wątroby, natomiast nie wykazano toksyczności w przypadku pozostałych narządów. Dawka 67,5 mg/kg m.c. była maksymalną tolerowaną dawką EGCG przy podaniu doustnym.

## PROFIL LIPIDOWY

Galusan epigalokatechiny jest substancją cenioną głównie ze względu na właściwości wspomagające utratę masy ciała, a także normalizację zaburzeń lipidowych [27]. Ciekawą obserwacją, która pojawiła się we wspomnianym badaniu, był niekorzystny wpływ tego związku na profil lipidowy, ponieważ obserwowano w zależności od dawki zwiększenie stężenia trójglicerydów, lipoprotein o małej gęstości (LDL) i cholesterolu całkowitego [7]. Opisano również związek między EGCG a stłuszczeniem wątroby [28]. W jednym z badań klinicznych stwierdzono natomiast początkowy efekt działania EGCG w postaci nagłego zmniejszenia stężeń lipidów, który jednak był przejściowy i nie występował już po 30 dniach trwania badania [29]. Analiza wyników dostępnych badań wskazuje na związek zaburzeń lipidowych towarzyszących stosowaniu EGCG nie tyle z preparatem, ile z toksycznym uszkodzeniem wątroby. Problem dyslipidemii w odpowiedzi na toksyczne polekowe uszkodzenie wątroby jest czymś powszechnie znanym i wynika m.in. z zaburzeń metabolizmu lipoprotein lub też rozregulowania procesu produkcji lipidów pod wpływem stresu oksydacyjnego spowodowanego toksyczną substancją [30–33]. Na podobnej zasadzie EGCG wpływa na tolerancję glukozy, ponieważ ma właściwości przeciwcukrzycowe w małych dawkach oraz procukrzycowe w dawkach toksycznych dla wątroby [34].

## RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY

W trakcie licznych badań oceniano również zależność między spożywaniem ZH a występowaniem raka wątrobowokomórkowego [35–37]. Tylko w jednym

z nich stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka rozwoju raka [36]. Również analiza przeprowadzona przez *Cochrane Collaboration* pod kątem zależności między rakiem wątroby a ZH nie pozwoliła na wysunięcie jednoznacznych wniosków odnośnie do ochronnego wpływu katechin na proces kancerogenezy w wątrobie [23].

Obserwowane podczas eksperymentów na zwierzętach ostre uszkodzenie wątroby spowodowane spożyciem dużych dawek wyciągu z ZH budziło podejrzenia o możliwość wywoływania przewlekłych zmian zapalnych wątroby, a nawet indukcji kancerogenezy [38, 39]. W jednym z projektów mającym na celu ocenę profilu bezpieczeństwa stosowania bardzo dużych dawek ekstraktu z ZH, znacznie większych niż zwyczajowo zalecane u ludzi, w ciągu 2 lat trwania badania obserwowano wielokrotnie objawy hepatotoksyczności, jednak nie uzyskano potwierdzenia wpływu ZH na proces kancerogenezy w wątrobie [3].

## ANALIZA PRZYPADKÓW

W 2015 r. została opublikowana metaanaliza obejmująca 19 przypadków dotyczących hepatotoksyczności ZH [5]. Większość stanowiły kobiety (16 spośród 19; 85%) między 24. a 63. rokiem życia. Opisane przypadki dotyczyły stosowania ZH w postaci m.in. naparów oraz w postaci przetworzonej, np. proszku rozpuszczalnego w wodzie. Największa liczba uszkodzeń wątroby była jednak skutkiem stosowania preparatów złożonych zawierających w składzie także inne substancje, takie jak zioła, witaminy, alkaloidy, minerały. Najczęściej preparaty zawierające w składzie ZH stosowano z powodu nadwagi oraz wypadania włosów. Czas terapii mieścił się w granicach od 2 dni do ponad roku. U wszystkich chorych pojawiły się objawy kliniczne, takie jak żółtaczka, ból brzucha, nudności, wymioty, gorączka, ogólne osłabienie, w większości przypadków w trakcie leczenia. Analiza badań laboratoryjnych wykazała wzrost aktywności enzymów wątrobowych powyżej górnej granicy normy: aminotransferazy alaninowej (ALT) – od 3,6 do 96 razy, aminotransferazy asparaginianowej (AST) – od 4,9 do 99 razy, ALP – do 5,5 razy. W 16 spośród 19 przypadków uszkodzenie wątroby miało charakter miąższowy. U większości chorych wykonano biopsję wątroby, uwidaczniając zmiany martwicze o różnej morfologii, nacieki komórek zapalnych oraz niekiedy cechy cholestazy. W 4 z opisanych przypadków konieczna była transplantacja wątroby, a w pozostałych obserwowano ustąpienie dolegliwości i zmniejszenie stężenia aminotransferaz, średnio między 20. a 90. dniem od zachorowania. U 3 osób konieczne było podanie steroidów.

## BADANIA KONTROLOWANE Z RANDOMIZACJĄ

Do tej pory przeprowadzono i opublikowano wyniki wielu badań kontrolowanych z randomizacją (*randomised controlled trial* – RCT) dotyczących stosowania wyciągu z ZH. Badania te jako najbardziej rygorystyczna metoda oceny wpływu interwencji poprzez porównanie z grupą kontrolną pozwoliły na dostarczenie informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ZH. Isomura i wsp. opublikowali w 2016 r. analizę 34 badań RCT, w których stosowano wyciąg z ZH, pod kątem hepatotoksyczności [40]. Osoby, które wzięły udział w badaniu, były otyłe (7 badań), zmagaly się z chorobą nowotworową (5 badań), z innymi schorzeniami (12 badań) lub były zdrowe (10 badań). Najdłuższy czas stosowania badanego preparatu wynosił 2 lata. W przypadku jednego badania podawano pojedynczą dawkę. Najmniejsza stosowana dawka EGCG wynosiła 500 mg/dobę, a największa 1600 mg/dobę. Uszkodzenie wątroby w przebiegu leczenia preparatem ZH zgłoszono w 4 badaniach, łącznie u 7 (0,5%) osób, przy czym w większości przypadków nie były to poważne działania niepożądane. Wzrost aktywności ALT lub ALP był zazwyczaj niewielki i przejściowy, klasyfikowany jako działanie niepożądane stopnia pierwszego. U 1 osoby z grupy leczonej największą dawką EGCG (1600 mg/dobę) obserwowano znaczny wzrost aktywności ALT po 91 dniach terapii, co spowodowało przerwanie leczenia [41].

## PODSUMOWANIE

Zioła i suplementy diety są na drugim miejscu wśród wszystkich przyczyn polekowych uszkodzeń wątroby [42]. Rosnące ich spożycie wynika z mody na zdrowe odżywianie i zdrowy styl życia, a zioła jako składnik naturalny bezkrytycznie uznawane są za zdrowsze i bezpieczniejsze od leków konwencjonalnych. Zgodnie z wynikami pracy opublikowanej przez Rossiego i Navarro spośród pacjentów, u których stwierdzono uszkodzenie wątroby po suplementach diety, najwięcej osób (33%) przyjmowało je w celu przyrostu masy mięśniowej, a 26% w celu utraty masy ciała [43].

Adekwatnie do popularyzacji naparu z ZH na świecie na rynku farmaceutycznym pojawia się coraz więcej suplementów diety zawierających skoncentrowane katechiny, które mają spotęgować korzystne efekty działania ZH. Szczególnie niebezpieczne są suplementy diety w postaci preparatów złożonych ze względu na często niewystarczające informacje dotyczące ilości poszczególnych związków, a także trudne do przewidzenia interakcje pomiędzy nimi.

Obecnie dostępne wyniki badań są niewystarczające do jednoznacznego określenia zarówno pozy-

tywnych, jak i negatywnych skutków działania ZH. Z pewnością droga i forma przyjęcia wyciągu z ZH ma kluczowe znaczenie dla działań toksycznych, zwłaszcza hepatotoksycznego. Mniejsze dawki EGCG przyjmowane doustnie, np. w postaci 1–2 filiżanek naparu z liści ZH, wydają się nie tylko bezpieczniejsze, lecz także mają więcej działań prozdrowotnych [5].

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## PIŚMIENICTWO

1. Butt MS, Ahmad RS, Sultan MT, et al. Green tea and anticancer perspectives: updates from last decade. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2015; 55: 792-805.
2. Keske MA, Ng HL, Premilovac D, et al. Vascular and metabolic actions of the green tea polyphenol epigallocatechin gallate. *Curr Med Chem* 2015; 22: 59-69.
3. U.S. Department of Health and Human Services. National Toxicology Program. Technical Report on the Toxicology Studies of Green Tea Extract in f344/ntac Rats and b6c3f1/n Mice and Toxicology and Carcinogenesis Studies of Green Tea Extract in Wistar han Rats and mice (gavage studies), 22 May 2014.
4. Yang CS, Landau JM. Effects of tea consumption on nutrition and health. *J Nutr* 2000; 130: 2409-12.
5. Mazzanti G, Di Sotto A, Vitalone A. Hepatotoxicity of green tea: an update. *Arch Toxicol* 2015; 89: 1175-91.
6. Rietveld A, Wiseman S. Antioxidant effects of tea: evidence from human clinical trials. *J Nutr* 2003; 133: 3285S-92S.
7. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, et al. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 331-41.
8. Sarma DN, Barrett ML, Chavez ML, et al. Safety of green tea extracts: a systematic review by the US Pharmacopeia. *Drug Saf* 2008; 31: 469-84.
9. Gloro R, Hourmand-Ollivier I, Mosquet B, et al. Fulminant hepatitis during self-medication with hydroalcoholic extract of green tea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1135-7.
10. Chen L, Lee MJ, Li H, et al. Absorption, distribution, elimination of tea polyphenols in rats. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 1045-50.
11. Warden BA, Smith LS, Beecher GR, et al. Catechins are bioavailable in men and women drinking black tea throughout the day. *J Nutr* 2001; 131: 1731-7.
12. Lee MJ, Maliakal P, Chen L, et al. Pharmacokinetics of tea catechins after ingestion of green tea and (-)-epigallocatechin-3-gallate by humans: formation of different metabolites and individual variability. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1025-32.
13. Dou QP. Molecular mechanisms of green tea polyphenols. *Nutr Cancer* 2009; 61: 827-35.
14. Chen L, Mo H, Zhao L, et al. Therapeutic properties of green tea against environmental insults. *J Nutr Biochem* 2017; 40: 1-13.
15. Cho HS, Kim S, Lee SY, et al. Protective effect of the green tea component, L-theanine on environmental toxins-induced neuronal cell death. *Neurotoxicology* 2008; 29: 656-62.
16. Rathore K, Wang HC. Green tea catechin extract in intervention of chronic breast cell carcinogenesis induced by environmental carcinogens. *Mol Carcinog* 2012; 51: 280-9.
17. Syed DN, Afaq F, Kweon MH, et al. Green tea polyphenol EGCG suppresses cigarette smoke condensate-induced NF-kappaB ac-



- tivation in normal human bronchial epithelial cells. *Oncogene* 2007; 26: 673-82.
18. Ito Y, Ohnishi S, Fujie K. Chromosome aberrations induced by aflatoxin B1 in rat bone marrow cells in vivo and their suppression by green tea. *Mutat Res* 1989; 222: 253-61.
  19. Perkins JT, Petriello MC, Newsome BJ, et al. Polychlorinated biphenyls and links to cardiovascular disease. *Environ Sci Pollut Res Int* 2016; 23: 2160-72.
  20. Kim HS, Quon MJ, Kim JA. New insights into the mechanisms of polyphenols beyond antioxidant properties lessons from the green tea polyphenol epigallocatechin 3-gallate. *Redox Biol* 2014; 2: 187-95.
  21. Martin KR, Appel CL. Polyphenols as dietary supplements: a double-edged sword. *Nutr Diet* 2010; Suppl. 2: 1-12.
  22. Lambert JD, Elias RJ. The antioxidant and pro-oxidant activities of green tea polyphenols: a role in cancer prevention. *Arch Biochem Biophys* 2010; 501: 65-72.
  23. Boehm K, Borrelli F, Ernst E, et al. Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD005004.
  24. Isrucker RA, Edwards JA, Wolz E, et al. Safety studies on epigallocatechin gallate EGCG preparations. Part 2: dermal, acute and short-term toxicity studies. *Food Chem Toxicol* 2006; 44: 636-50.
  25. Hsu YW, Tsai CF, Chen WK, et al. A subacute toxicity evaluation of green tea *Camellia sinensis* extract in mice. *Food Chem Toxicol* 2011; 49: 2624-30.
  26. Ramachandran B, Jayavelu S, Murhekar K, et al. Repeated dose studies with pure epigallocatechin-3-gallate demonstrated dose and route dependant hepatotoxicity with associated dyslipidemia. *Toxicol Rep* 2016; 3: 336-45.
  27. Gokulakrishnan A, Jayachandran Dare B, Thirunavukkarasu C. Attenuation of the cardiac inflammatory changes and lipid anomalies by(-)-epigallocatechin-gallate in cigarette smoke-exposed rats. *Mol Cell Biochem* 2011; 354: 1-10.
  28. Li L, Stillemark-Billton P, Beck C, et al. Epigallocatechin gallate increases the formation of cytosolic lipid droplets and decreases the secretion of apoB-100 VLDL. *J Lipid Res* 2006; 47: 67-77.
  29. Reto M, Almeida C, Rocha J, et al. Green tea (*Camellia sinensis*): hypocholesterolemic effects in humans and anti-inflammatory effects in animals. *Food Nut Sci* 2014; 5: 2185-94.
  30. Raghu R, Jesudas B, Bhavani G, et al. Silibinin mitigates zidovudine-induced hepatocellular degenerative changes: oxidative stress and hyperlipidaemia in rats. *Hum Exp Toxicol* 2015; 34: 1031-42.
  31. Lodhi P, Tandan N, Singh N, et al. *Camellia sinensis* L. Kuntze extract ameliorates chronic ethanol-induced hepatotoxicity in albino rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 2014: 787153.
  32. Madi Almajwal A, Farouk Elsadek M. Lipid-lowering and hepatoprotective effects of *Vitis vinifera* dried seeds on paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Nutr Res Pract* 2015; 9: 37-42.
  33. Kwiterovich P Jr. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: a current review. *Am J Cardiol* 2000; 86 (12A): 5L-10L.
  34. Islam MS, Choi H. Green tea: anti-diabetic or diabetogenic: a dose response study. *Biofactors* 2007; 29: 45-53.
  35. Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, et al. Effect of coffee and green tea consumption on the risk of liver cancer: cohort analysis by hepatitis virus infection status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1746-53.
  36. Ui A, Kuriyama S, Kakizaki M, et al. Green tea consumption and the risk of liver cancer in Japan: the Ohsaki Cohort study. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 1939-45.
  37. Nechuta S, Shu XO, Li HL, et al. Prospective cohort study of tea consumption and risk of digestive system cancers: results from the Shanghai Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 1056-63.
  38. Galati G, Lin A, Sultan AM, et al. Cellular and in vivo hepatotoxicity caused by green tea phenolic acids and catechins. *Free Radic Biol Med* 2006; 40: 570-80.
  39. Schmidt M, Schmitz HJ, Baumgart A, et al. Toxicity of green tea extracts and their constituents in rat hepatocytes in primary culture. *Food Chem Toxicol* 2005; 43: 307-14.
  40. Isomura T, Suzuki S, Origasa H, et al. Liver-related safety assessment of green tea extracts in humans: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 1221-9.
  41. Crew KD, Brown P, Greenlee H, et al. Phase IB randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose escalation study of polyphenon E in women with hormone receptor-negative breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5: 1144-54.
  42. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008; 135: 1924-34.
  43. Rossi S, Navarro VJ. Herbs and liver injury: a clinical perspective. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1069-76.

## PRACA POGLĄDOWA

# Epigenetyczne pokarmy. Czy dieta ma znaczenie w zapobieganiu rozwojowi raka wątrobowokomórkowego

## Epigenetic diet. Is nutrition important in hepatocellular prophylaxy?

Monika Pazgan-Simon<sup>1,2</sup>,  
Jolanta Zuwała-Jagiełło<sup>3</sup>, Krzysztof Simon<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>2</sup>Katedra Biochemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>3</sup>Oddział Zakaźny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu

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

### STRESZCZENIE

Wiele substancji obecnych w pokarmach ma właściwości bioaktywne i może wpływać na procesy genetyczne komórki poprzez działanie m.in. pronowotworowe lub hamowanie tego procesu. Do czynników najbardziej proonkogennych zalicza się alkohol etylowy, którego nadużywanie wiąże się z rozwojem wielu nowotworów, np. żołądka. Jednak liczne składniki pokarmowe, takie jak herbata i kurkuma, hamują proces onkogenezy. W poniższym artykule przedstawiono podstawowe mechanizmy genetyczne i korzyści ze zmian w diecie, które mogą chronić pacjentów przed rozwojem raka wątrobowokomórkowego.

**SŁOWA KLUCZOWE:** rak wątrobowokomórkowy, nowotworzenie, dieta epigenetyczna.

### ABSTRACT

A number of dietary components have its bio active function and may lead on genetic process of the liver cell oncogenesis by promotion or deactivation. One of the most potent oncogene substance is ethyl alcohol, which used in big amounts is related with gastric cancer development. In the other hand many components may stop oncogenesis like tea or curcumin. In this article there are presented basis molecular mechanisms and products which may protect against liver carcinoma development.

**KEY WORDS:** liver cancer, hepatocarcinogenesis, epigenetic diet.

### WSTĘP

Pojęcie epigenetyki jest znane od wielu lat. Zostało wprowadzono w 1942 r. przez biologa Conrada Waddingtona i odnosi się do zmian w ekspresji genów i chromatyny wywołanych przez czynniki nabyte. Jedzenie epigenetyczne poprzez swoje czynniki może oddziaływać na zmiany ekspresji genów poprzez m.in. cofanie powstałych zmian na poziomie genomu [1].

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) jest nowotworem o narastającym znaczeniu epidemiologicznym i klinicznym. Stanowi piąty pod względem częstości występowania nowotwór wątroby i trzeci pod względem liczby zgonów nowotwór złośliwy u człowieka [2].

Wykazano, że w większości przypadków HCC ma etiologię wieloczynnikową i bardzo rzadko jego rozwój jest skutkiem działania jednego czynnika sprawczego, np. zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV). Aktualnie znane są liczne czynniki ryzyka rozwoju HCC. Do najważniejszych z nich należy przewlekle zaawansowana choroba wątroby, w praktyce marskość, zwłaszcza u osób zakażonych HBV lub wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) albo u pacjentów z zespołem metabolicznym i otyłością. Wiele z tych kancerogenów można wyeliminować poprzez zmniejszenie ich znaczenia w procesie onkogenezy, np. wykluczając spożywanie alkoholu lub żucie *betel squid* (używką popularną w Azji, zawierającą liście pieprzu betelowego), wyleczenie zakażenia HCV oraz zmniejszenie

zenie masy ciała. W wielu jednak przypadkach mamy do czynienia z wyjściową marskością wątroby, która jest zaawansowanym procesem nieodwracalnym, uważanym za stan przednowotworowy [3].

Badania epidemiologiczne wskazują, że dieta bogatowłóknikowa, niskotłuszczowa, z istotnym udziałem warzyw i owoców wpływa na ogólne zmniejszenie ryzyka wystąpienia każdego typu nowotworu. Składniki diety epigenetycznej mają działanie przeciwnowotworowe, co wykazano zarówno w badaniach na zwierzętach, jak i u ludzi [4].

Odpowiednio przygotowana dieta określana jako *dieta epigenetyczna* oddziałuje na poszczególne procesy onkogenezy poprzez hamowanie określonych szlaków nowotworowych, progresję nowotworu oraz kolejne stadia rozsiewu komórek. Stwierdzono również korzystne, wspierające i potęgujące efekt terapeutyczny działanie diety w przypadku chemioterapii [5].

## WPŁYW DIETY NA MOLEKULARNE PROCESY ONKOGENEZY W KOMÓRCIE

Wpływ pokarmów na genom komórki gospodarza może obejmować kilka mechanizmów. Przede wszystkim jest to proces metylacji, który zachodzi przy udziale enzymu DNA metylotransferazy DNMTs. Proces ten skutkuje wyciszeniem i inaktywacją genów. Człowiek ma 4 enzymy DNMT 1–3b. Zmiany ekspresji i aktywności tych enzymów stwierdzono w autyzmie, otyłości, cukrzycy typu 2 i większości nowotworów [6].

Możliwe jest modyfikowanie histonów w procesie translacyjnym na końcu N poprzez m.in. acetylację, metylację, fosforylację. Te przemiany są katalizowane z udziałem metylotransferaz (HMTs), demetylaz histonów (HDMs) i acetylotransferaz (HATs) [7]. Możliwe jest również zatrzymanie cyklu życia komórki wątrobowej [8].

W przypadku już powstałych komórek nowotworowych produkty żywnościowe mogą oddziaływać na określone ścieżki sygnałowe, hamować białko p53 lub promować apoptozę w tych komórkach [9].

W tabeli 1 zaprezentowano główne mechanizmy działania składników diety na rozwój nowotworu i ich możliwy udział w terapii HCC, a w tabeli 2 przedstawiono produkty epigenetyczne, takie jak owoce, warzywa, zioła i inne, których zastosowanie w diecie wpływa na procesy onkogenezy w organizmie.

### Owoce

Grejpfruty znane są z właściwości przeciwzapalnych i antyoksydacyjnych. Zawierają ponadto liczne substancje, które korzystnie wpływają na onkogenezę, takie jak stilbeny, antocyjany, procyanidyny. Wykazano, że terapia z grejpfrutowymi procyanidami ma

działanie antyangiogenne zależne od dawki (przez hamowanie proliferacji komórek śródbłonna), a wyciąg ze skórki tego owocu zawierający rosveratrol promuje zwiększenie ekspresji białka p53 i proces apoptozy [10].

W skórce jabłka znajdują się flawonoidy, które w dawce 50 µg/ml (w postaci monomerycznych polifenoli) hamują selektywnie proliferację HepG2, co jest porównywalne z działaniem sorafenibu. Jednocześnie stwierdzono brak toksyczności w przypadku zdrowych komórek wątroby [11].

Sok z czarnej porzeczki ma właściwości przeciwzapalne i antyoksydacyjne, co wynika z dużej zawartości antocyjanów (250 mg w 100 g) w świeżych owocach. Wiadomo, że antocyjany hamują proliferację komórek. Substancje te ponadto blokują ścieżkę sygnałową NF-κB oraz proces hepatookogenezy poprzez supresję stresu oksydacyjnego przez aktywację ścieżki Nrf2. Antocyjany mają również właściwości proapoptotyczne i zmniejszają aktywność Bcl2 [12].

Granaty zawierają antocyjany, taniny i proantocyjanidyny. Substancje te hamują kancerogenezę u szczurów wywołaną dietylnitrozaminą przez blokowanie odpowiedzi zależnej od ścieżki NF-κB. Zalecane są one szczególnie w początkowych stadiach kancerogenezy [13].

TABELA 1. Mechanizmy działania składników diety na rozwój i leczenie nowotworu

Działanie ogólnoustrojowe	Działanie na poziomie komórki	Działanie w trakcie chemioterapii
<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeciwzapalne</li> <li>• wzmacnianie układu immunologicznego</li> <li>• antyoksydacyjne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cytotoksyczne</li> <li>• wywoływanie zatrzymania cyklu komórkowego</li> <li>• indukcja apoptozy</li> <li>• hamowanie inwazji komórkowej i migracji komórek rakowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wzmacnianie działania leków</li> </ul>

TABELA 2. Przykładowe składniki diety i ich działanie epigenetyczne

Sposób działania	Produkt naturalny
działanie przeciwzapalne	imbir, czosnek
wzmacnianie układu immunologicznego	<i>corn silk</i>
działanie antyoksydacyjne	czarna porzeczka, ostrzyż długi
działanie cytotoksyczne	czosnek, pieprze, grejpfrut
zatrzymanie cyklu komórkowego	granat, cytrusy
indukcja apoptozy	niedojrzała śliwka, jabłko ze skórką, mangustynka, czosnek, pomidor, cynamon
hamowanie inwazji komórkowej i migracji komórek rakowych	śliwka
wzmacnianie działania leków	<i>agaricus blazei</i> , grejpfrut, ciemny ryż

## Warzywa

Likopen znajdujący się w pomidorach ma właściwości antyoksydacyjne, reguluje proliferację komórek, ich różnicowanie i apoptozę. Podawany myszom w trakcie doświadczalnie indukowanej hepatokancerogenezy zmniejszał *de novo* powstające guzki dysplastyczne. W zielonych pomidorach występuje tomatina, która również hamuje rozwój HCC, skuteczniej niż doksorubicyna [14].

Brokuły zawierają izotiocyjaniany, zwłaszcza izotiocyjanian SFN o najsilniejszym działaniu przeciwnowotworowym zarówno w przypadku nowotworów przewodu pokarmowego, jak i raka piersi czy prostaty [15].

## Przyprawy

Czosnek ma właściwości przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe i przeciwzapalne, w związku z czym od dawna używany jest w medycynie ludowej. Z badań doświadczalnych wiadomo, że czosnek hamuje progresję nowotworu, pobudza apoptozę, blokuje angiogenezę i modyfikuje budowę histonów [16].

Imbir w dawce 50 mg/kg m.c./dobę podawany szczurom w trakcie doświadczalnej hepatokancerogenezy istotnie zmniejszał stężenie  $\alpha$ -fetoproteiny i antygenu karcinoembrionalnego, znanych markerów nowotworowych. Jeden z ekstraktów z imbiru 6-shogaol wywoływał apoptozę w komórkach wielolekoopornego HCC [17].

Kurkuma – ekstrakt z tej popularnej przyprawy zastosowano u transgenicznych myszy wykazujących ekspresję białka HBx w wątrobie, co spowodowało zablokowanie rozwoju HCC i zmniejszenie tłuszczu trzewnego. Prowadzone są badania kliniczne nad zastosowaniem tej przyprawy w postaci olejku w leczeniu ludzi. Badania te dowodzą, że kurkuma indukuje apoptozę w komórkach wątroby przez aktywację kinazy jNK oraz ścieżki ROS-ERK [18].

Kawa zawiera wiele składników bioaktywnych, takich jak metaloidy, diterpeny, fenole, oraz kwas chłorogenowy o działaniu przeciwnowotworowym. W licznych publikacjach wykazano, że regularne spożywanie kawy może zmniejszać włóknienie i stopień marskości wątroby. Ponadto kawa zapobiega rozwojowi cukrzycy, która jest również stanem sprzyjającym nowotworzeniu w wątrobie [19].

W herbacie, szczególnie zielonej, obecny jest galusan epigallokatechiny, która działa przeciwnowotworowo w procesie zatrzymania cyklu komórkowego w komórkach m.in. wątroby oraz pobudzenia apoptozy, hamowania stresu oksydacyjnego i angiogenezy, a także hamowania proliferacji komórek [20].

## WSPARCIE DIETETYCZNE LECZENIA PRZECIWNOWOTWOROWEGO

W leczeniu zaawansowanego HCC stosuje się niekiedy chemioterapię, a nawet radioterapię. Często obserwowane w trakcie chemioterapii toksyczne działania niepożądane oraz oporność na leczenie powodują, że jest ona przedwcześnie przerywana. W badaniach klinicznych wykazano, że użycie pewnych substancji pochodzących z naturalnych produktów powoduje poprawę skuteczności terapii, pozwala zmniejszyć dawki leków oraz zredukować toksyczność stosowanych preparatów. Być może w przyszłości wykorzystanie odpowiednich substancji zawartych w produktach spożywczych pozwoli osiągnąć lepsze wyniki leczenia HCC.

Takimi przykładami są synergistyczne działania doksorubicyny i proantocyjanin pochodzących z grejpfruta, które powoduje zahamowanie wzrostu nowotworu, lub właściwości lektyny pochodzącej z *Momordica charantia* (przepękle ogórkowata) wzmacniającej przeciwnowotworowe działanie sorafenibu [21].

## MIKROBIOTA JELITOWA

Warto również wspomnieć o mikrobiocie jelitowej oraz jej hamującym wpływie na rozwój niektórych nowotworów. Istotnym produktem w tym przypadku jest kwas butyrylowy – tributyrina, która ma właściwości przeciwnowotworowe w przebiegu HCC i innych nowotworów przewodu pokarmowego. Tributyrina jest produktem fermentacji włókniaka pokarmowego przez bakterie bytujące w przewodzie pokarmowym. Substancję tę zastosowano u szczurów we wczesnych stadiach rozwoju HCC i obserwowano indukcję apoptozy oraz zmniejszenie stężenia p53 w surowicy [22].

## PODSUMOWANIE

Nikogo nie trzeba przekonywać, że zdrowa dieta, bogata w warzywa i owoce, ma istotne znaczenie w hamowaniu rozwoju i progresji licznych chorób wątroby. Ostatnie badania wskazują dodatkowo, że obecność niektórych substancji i składników pokarmowych korzystnie wpływa nie tylko na procesy regeneracji mięszu wątroby, lecz także hamowanie ścieżek onkogenezy. Niektóre substancje określane nazwą *cząsteczki epigenetyczne* hamują powstawanie nowotworów i istotnie wspierają terapię onkologiczną. Właściwa dieta powinna się przyczynić do zmniejszenia częstości występowania pewnych nowotworów, a jako element leczenia zmniejszać działania niepożądane i zwiększać skuteczność terapii.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## PIŚMIENICTWO

1. Waddington CH. The epigenotype. *Endeavour* 1942; 1: 18-20.
2. Sangiovanni A, Colombo M. EASL Postgraduate course. Hepatocell Carcinoma Epidemiol 2016.
3. Balogh J, Victor D, Asham EH, et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma* 2016; 3: 41-53.
4. Kwan HY, Chao X, Su T, et al. The anticancer and antiobesity effects on Mediterranean diet. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017; 57: 82-94.
5. Hardy TM, Tollesbol TO. Epigenetic diet: the impact on the genome and cancer. *Epigenomics* 2011; 3: 503-18.
6. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* 2002; 16: 6-21.
7. Altaf M, Saksouk N, Côté J. Histone modifications in response to DNA damage. *Mutat Res* 2007; 618: 81-90.
8. Tufarelli C, Stanley JA, Garrick D, et al. Transcription of antisense RNA leading to gene silencing and methylation as a novel cause of human genetic disease. *Nat Genet* 2003; 34: 157-65.
9. Ducasse M, Brown M. Epigenetic aberrations and cancer. *Mol Cancer* 2006; 5: 60.
10. Bishayee A, Politis T, Darvesh AS. Resveratrol in the chemoprevention and treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 43-53.
11. Zamora-Ros R, Fedirko V, Trichopoulou A, et al. Dietary flavonoid, lignan and antioxidant capacity and risk of hepatocellular carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Int J Cancer* 2013; 133: 2429-43.
12. Sales NFF, Silva de Costa L, Carneio TIA, et al. Anthocyanin-rich grape pomace extract (*Vitis vinifera* L.) from wine industry affects mitochondrial bioenergetics and glucose metabolism in human hepatocarcinoma HepG2 cells. *Molecules* 2018; 23: pii: E611. doi: 10.3390/molecules23030611.
13. Bishayee A, Thoppil RJ, Darvesh AS, et al. Pomegranate phytoconstituents blunt the inflammatory cascade in a chemically induced rodent model of hepatocellular carcinogenesis. *J Nutr Biochem* 2013; 24: 178-87.
14. Wang Y, Ausman LM, Greenberg AS, et al. Dietary lycopene and tomato extract supplementations inhibit nonalcoholic steatohepatitis-promoted hepatocarcinogenesis in rats. *Int J Cancer* 2010; 126: 1788-96.
15. Luo A, Wang F, Luo D, et al., Consumption of vegetables may reduce the risk of liver cancer: results from a meta-analysis of case-control and cohort studies. *Clin Res Hepatol Gas* 2015; 39: 45-51.
16. Nian H, Delage B, Pinto JT, Dashwood RH. Allyl mercaptan, a garlic-derived organosulfur compound, inhibits histone deacetylase and enhances Sp3 binding on the P21WAF1 promoter. *Carcinogenesis* 2008; 29: 1816-24.
17. Choudhury D, Das A, Bhattacharya A, Chakrabarti G. Aqueous extract of ginger shows antiproliferative activity through disruption of microtubule network of cancer cells. *Food Chem Toxicol* 2010; 48: 2872-80.
18. Darvesh AS, Aggarwal BB, Bishayee A, Curcumin and liver cancer – a review. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13: 218-28.
19. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, et al. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1413-21.
20. Lin JK, Liang YC, Lin-Shiau SY. Cancer chemoprevention by tea polyphenols through mitotic signal transduction blockade. *Biochem Pharmacol* 1999; 58: 911-5.
21. Zhang CZ, Fang EF, Zhang HT, et al. Momordica charantia lectin exhibits antitumor activity towards hepatocellular carcinoma. *Investig New Drugs* 2015; 33: 1-11.
22. Ortega JF, de Conti A, Tryndyak V, et al. Suppressing activity of tributyrin on hepatocarcinogenesis is associated with inhibiting the p53-CRM1 interaction and changing the cellular compartmentalization of p53 protein. *Oncotarget* 2016; 7: 24339-47.

# Ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia u pacjentów z marskością wątroby

## Cardiovascular risk in patients with liver cirrhosis

Joanna Kozłowska, Alicja Wiercińska-Drapało

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

**ADRES DO KORESPONDENCJI:** Joanna Kozłowska, Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa, e-mail: awiercinska@gmail.com

### STRESZCZENIE

Choroby układu krążenia występują często u chorych z marskością wątroby. Są to zarówno typowe schorzenia związane z miażdżycą naczyń serca i mózgu, jak i charakterystyczne dla marskości wątroby patologie towarzyszące tej chorobie, takie jak kardiomiopatia marskościowa, zespół wątrobowo-płucny, nadciśnienie wrotno-płucne. Właściwe rozpoznanie tych schorzeń odgrywa dużą rolę w ocenie rokowania pacjentów oraz ich kwalifikacji do transplantacji wątroby i innych zabiegów.

**SŁOWA KLUCZOWE:** marskość wątroby, choroby układu krążenia, kardiomiopatia marskościowa, zespół wątrobowo-płucny, nadciśnienie wrotno-płucne.

### ABSTRACT

Cardiovascular diseases are common in patients with liver cirrhosis. These are both typical diseases associated with atherosclerosis: coronary artery disease and cerebrovascular disease, as well as pathologies associated with liver cirrhosis, such as: cirrhotic cardiomyopathy, hepatopulmonary syndrome or portopulmonary hypertension. Proper diagnosis of these diseases plays a major role in assessing patients' prognosis and qualifying them for liver transplantation and other treatments.

**KEY WORDS:** liver cirrhosis, cardiovascular diseases, cirrhotic cardiomyopathy, hepatopulmonary syndrome, portopulmonary hypertension.

### WSTĘP

Choroby układu krążenia są najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. U osób z marskością wątroby (MW) schorzenia układu sercowo-naczyniowego występują częściej niż w populacji ogólnej, jednak dokładne dane na ten temat nie są znane z powodu zaniżonej rozpoznawalności. Nieprawidłowości ze strony układu krążenia w przebiegu MW często przebiegają subklinicznie, pojawiając się dopiero w sytuacjach stresowych (zabiegi chirurgiczne, sepsa, stres farmakologiczny, dekompensacja choroby wątroby). Powikłania sercowo-naczyniowe w przebiegu MW są główną przyczyną śmiertelności i utraty przeszczepu u pacjentów poddawanych transplantacji wątroby.

Do patologii sercowo-naczyniowych związanych specyficznie z marskością wątroby zalicza się: kardiomiopatię marskościową (*cirrhotic cardiomyopathy* – CCM),

zespół wątrobowo-płucny (*hepatopulmonary syndrome* – HPS) oraz nadciśnienie wrotno-płucne (*portopulmonary hypertension* – PPH).

### ZMIANY HEMODYNAMICZNE

U chorych z MW i nadciśnieniem wrotnym obserwuje się odmienny profil hemodynamiczny, który warunkuje dalsze nieprawidłowości układu krążenia, tzw. krążenie hiperdynamiczne. Charakteryzuje się ono obniżonym ciśnieniem tętniczym, obniżonym oporem naczyniowym obwodowym i zwiększonym rzutem serca. Stwierdza się redukcję objętości krwi w łożysku centralnym, a zwiększenie w łożysku naczyniowym trzewnym, wzrost aktywności układu współczulnego i pobudzenie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dochodzi też do nieadekwatnej stymulacji adrenergicznej (osłabiona odpowiedź wazokonstrykcyjna),

co objawia się szczególnie w sytuacjach stresowych niewystarczającą adaptacją układu krążenia [1, 2].

## MIAŻDŻYCA

Dawniej uważano, że MW zmniejsza ryzyko rozwoju miażdżycy, a także choroby wieńcowej i naczyń mózgowych [3]. Za taką hipotezą przemawia współwystępowanie w MW zaburzeń układu krzepnięcia, trombocytopenii, dysfunkcji płytek krwi, małych wartości ciśnienia tętniczego, zwykle małego stężenia cholesterolu, większych stężeń krążących estrogenów. Ten pogląd został jednak podważony przez liczne badania, które wykazały przyspieszenie procesu miażdżycowego u pacjentów z MW [4, 5], a także zwiększoną zachorowalność i umieralność z powodu chorób układu krążenia [6–9]. U chorych z MW stwierdzono zwiększone ryzyko krwawienia śródczaszkowego [10].

W badaniu Kalaitzakis i wsp. [6] stwierdzono w populacji europejskiej większą częstość występowania choroby wieńcowej u pacjentów z MW. Jej obecność jednak była niezależnie związana z typowymi czynnikami ryzyka rozwoju choroby wieńcowej, takimi jak cukrzyca, wiek i etiologia alkoholowa. Podobne wyniki badań dotyczą ryzyka wystąpienia udaru mózgu. W dużym badaniu kohortowym Wu i wsp. [11] stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia udaru mózgu, zarówno krwotocznego, jak i niedokrwiennego, a także cięższych powikłań poudarowych u pacjentów z MW. Złożone zaburzenia krzepnięcia charakterystyczne dla przebiegu MW mogą predysponować tych pacjentów do powikłań zarówno krwotocznych, jak i zakrzepowych [12].

Częstość występowania chorób układu krążenia u chorych z MW jest też uzależniona od etiologii marskości. Najczęściej schorzenia sercowo-naczyniowe stwierdza się u pacjentów z MW w przebiegu NAFLD, co wiąże się z częstszym występowaniem typowych czynników ryzyka w przebiegu zespołu metabolicznego [4, 13]. W pierwotnej żółciowej marskości wątroby nie wykazano wyraźnie zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego pomimo współistniejącej typowo hipercholesterolemii [14]. W alkoholowej marskości wątroby może wystąpić dodatkowo kardiomiopatia alkoholowa, a w hemochromatozie – kardiomiopatia z przeładowania żelazem.

Metaanaliza przeprowadzona przez Ambrosina i wsp. [15] wykazała zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej i udaru mózgu u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wyższe w bardziej zaawansowanych stadiach choroby.

Ogólnie wiadomo, że powszechnie uznane czynniki ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, takie jak wiek, otyłość, palenie papierosów, nadciśnienie

nie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia, prowadzą do dysfunkcji śródbłonna naczyniowego (*endothelium*). U chorych z MW również przeprowadzono badania mające na celu ocenę czynności *endothelium*. Jednym z nieinwazyjnych testów czynności śródbłonna jest metoda oparta na badaniu ultrasonograficznym (USG) – pomiar zależnego od przepływu poszerzenia tętnicy ramiennej (*flow-mediated dilatation* – FMD). Przy nieprawidłowej czynności *endothelium* stwierdza się obniżenie FMD. Wyniki badań wykazały, że u chorych z MW stwierdza się dwojaki wpływ na czynność śródbłonną – typowe czynniki ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych wpływają negatywnie na reaktywność naczyniową, natomiast postępująca niewydolność wątroby i nadciśnienie wrotne prowadzą do podwyższenia FMD [5]. W związku z tym FMD nie może służyć w tej populacji jako miarodajny wykładnik ryzyka sercowo-naczyniowego.

## KARDIOMIOPATIA MARSKOŚCIOWA

Dotychczas nie ustalono ścisłych kryteriów diagnostycznych tego schorzenia, utożsamianego kiedyś z kardiomiopatią alkoholową. Stosuje się definicję roboczą, zaproponowaną na Światowym Kongresie Gastroenterologii w Montrealu w 2005 r. Kardiomiopatia marskościowa jest przewlekłą dysfunkcją mięśnia sercowego u pacjentów z MW, charakteryzującą się osłabioną odpowiedzią na bodźce stresowe (fizjologiczne, farmakologiczne i chirurgiczne), z zaburzoną czynnością skurczową i/lub rozkurczową serca oraz zaburzeniami elektrofizjologicznymi, przy nieobecności innych przyczyn choroby serca (tab. 1).

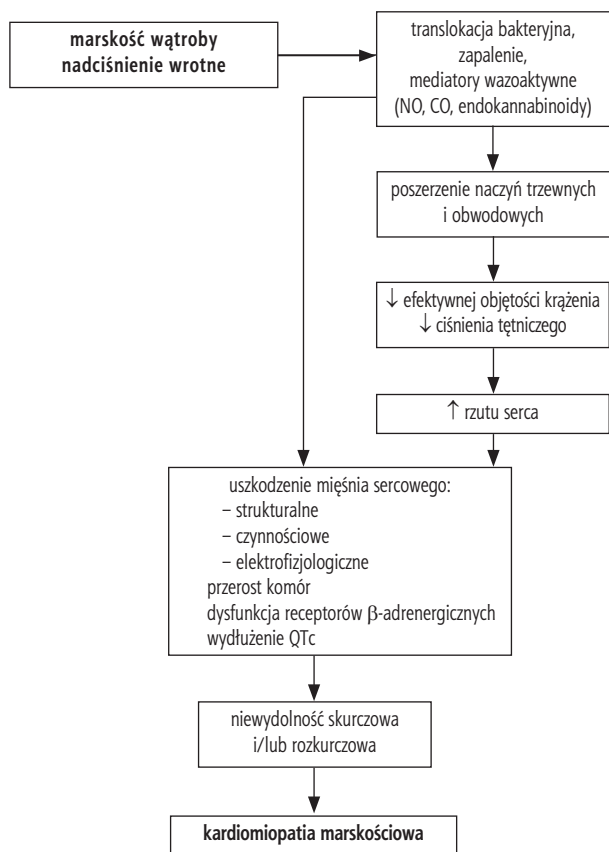
Najczęstszym, niebezpiecznym zaburzeniem elektrofizjologicznym w MW jest wydłużenie QTc (skorygowany odstęp QT). Wiąże się ono z zaburzeniem repolaryzacji komórek i może prowadzić do ciężkich komorowych zaburzeń rytmu serca, takich jak *torsade do pointes*, tachykardia komorowa, migotanie komór, nagły zgon [16]. W badaniach Bernardiego i wsp. [17] wydłużenie QTc stwierdzono u 46,8% chorych z MW.

Prawdopodobną patogenezę CCM przedstawiono na rycinie 1.

Wczesne rozpoznanie tej patologii jest trudne z powodu często subklinicznego przebiegu, jednak ma istotny wpływ na rokowanie poprzez powikłanie przebiegu interwencji chirurgicznych, takich jak przeszczepienie wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-układowe (*transjugular porto-systemic shunt* – TIPS) [18] lub transplantacja wątroby (*liver transplantation* – LT) [19]. Kardiomiopatia marskościowa jest trzecią co do częstości występowania przyczyną śmiertelności w okresie okołoperacyjnym po LT (po odrzucaniu i infekcji) [20].

TABELA 1. Definicja kardiomiopatii marskościowej

<b>Dysfunkcja skurczowa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– osłabiony wzrost rzutu serca w sytuacjach stresowych</li> <li>– frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) &lt; 55%</li> </ul>
<b>Dysfunkcja rozkurczowa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– wskaźnik E/A &lt; 1</li> <li>– wydłużenie DT (czas deceleracji) &gt; 200 ms</li> <li>– wydłużenie czasu relaksacji izowolumetrycznej (IVRT) &gt; 80 ms</li> </ul>
<b>Kryteria dodatkowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– nieprawidłowości elektrofizjologiczne</li> <li>– zaburzona odpowiedź chronotropowa</li> <li>– desynchronia elektromechaniczna</li> <li>– wydłużenie QTc</li> <li>– powiększenie lewego przedsionka</li> <li>– zwiększona masa serca</li> <li>– zwiększone stężenia BNP/proBNP</li> <li>– zwiększone stężenie troponiny</li> </ul>



RYCINA 1. Patofizjologia kardiomiopatii marskościowej

W diagnostyce niezbędne są podstawowe badania kardiologiczne – badanie elektrokardiograficzne (EKG) i echokardiografia. Szczególną przydatność mają nowe techniki echokardiograficzne (tkankowa echokardiografia dopplerowska, *Doppler tissue imaging* – DTI) oraz rezonans magnetyczny (*cardiac magnetic resonance* – CMR).

W leczeniu stosuje się terapię objawową podobnie jak w niewydolności serca. Dializa albuminowa po-

prawia zaburzenia hemodynamiczne, efekt jest jednak tylko przejściowy. Transplantacja wątroby jest u tych pacjentów obciążona dużym ryzykiem wystąpienia powikłań okołoperacyjnych.

## ZESPÓŁ WĄTROBOWO-PŁUCNY

Zespół wątrobowo-płucny charakteryzuje się zaburzeniem oksygenacji tętniczej spowodowanym poszerzeniem naczyń płucnych i powstawaniem przetok tętniczo-żylnych w przebiegu choroby wątroby. Występuje u 4–29% chorych z MW [21, 22]. Objawami klinicznymi HPS są: duszność o podstępym początku, sinica, *platypnea* i ortodeoksja. Często chorobie towarzyszy obecność palców pałeczkowatych lub pajączków naczyńowych.

Opisano dwa typy HPS – typ I, gdzie dochodzi do poszerzenia naczyń na poziomie prekapilarnym – i typ II, w którym występują ogniskowe, większe poszerzenia związane z przetokami tętniczo-żylnymi, najczęściej w dolnych częściach płuc. Suplementacja tlenem poprawia  $pO_2$  częściej w przypadku zaburzeń typu I, natomiast w HPS typu II nie poprawia saturacji krwi ani nie zmniejsza uczucia duszności. Charakterystycznym zjawiskiem jest POS (*platypnea-orthodeoxia syndrome*), czyli duszność nasilająca się w pozycji pionowej, a ustępująca w pozycji leżącej, która częściej występuje w HPS typu II. Przyczyną jest obecność przetok tętniczo-żylnych w dolnych częściach płuc.

W diagnostyce stosuje się badania obrazowe (RTG płuc w celu wykluczenia innych patologii, echokardiografia z kontrastem, scyntygrafia perfuzyjna) oraz badania gazometryczne.

Zespół wątrobowo-płucny znacznie pogarsza rokowanie u chorych z MW i zwiększa ryzyko zgonu [23]. Obserwuje się poprawę po LT, chociaż też większą częstość wystąpienia powikłań [24].

## NADCIŚNIENIE WROTNO-PŁUCNE

Zaburzenie to definiuje się na podstawie pomiarów ciśnień wewnątrznaczyniowych uzyskanych podczas cewnikowania naczyń płucnych, takich jak podwyższone ciśnienie w tętnicy płucnej (> 25 mm Hg w spoczynku lub > 30 mm Hg przy wysiłku), podwyższony płucny opór naczyniowy (> 240 dyn · s/cm<sup>5</sup>) i prawidłowe ciśnienie okluzji tętnicy płucnej (< 15 mm Hg).

Nadciśnienie wrotno-płucne występuje u pacjentów z zaawansowanym nadciśnieniem wrotnym. We wczesnych stadiach przebiega bezobjawowo, natomiast w zaawansowanej chorobie jest przyczyną duszności wysiłkowej, omdleń i bólów w klatce piersiowej. Rozpoznanie tej patologii ma istotne znaczenie; stanowi ona przeciwwskazanie do LT.



Częstość występowania PPH u pacjentów ze schyłkową niewydolnością wątroby wynosi 3,5–16,1% [25, 26].

## PODSUMOWANIE

U chorych z marskością wątroby stwierdza się zwiększone ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia. Należą do nich zarówno występujące powszechnie choroby wieńcowa i choroba naczyń mózgowych, jak i specyficzne powikłania związane ze schorzeniem wątroby. Ich rozpoznanie ma istotne znaczenie przy kwalifikacji pacjentów do zabiegów chirurgicznych, szczególnie do LT.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

- Manny AR, Ippolito S, Olsson R, et al. Nitration of cardiac proteins is associated with abnormal cardiac chronotropic responses in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: 847-56.
- Zavec JH, Battarbee HD, Bueno OF, et al. Cardiac excitation-contraction coupling in the portal hypertensive rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G28-9.
- Howell WL, Manion WC. The low incidence of myocardial infarction in patients with portal cirrhosis of the liver: a review of 639 cases of cirrhosis of the liver from 17731 autopsies. *Am Heart J* 1960; 60: 341-4.
- Kadayifci A, Tan V, Ursell PC, et al. Clinical and pathologic risk factors for atherosclerosis in cirrhosis: a comparison between NASH related cirrhosis and cirrhosis due to other aetiologies. *J Hepatol* 2008; 49: 595-9.
- Berzigotti A, Erice E, Gilbert R, et al. Cardiovascular risk factors and systemic endothelial function in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 75-82.
- Kalaitzakis E, Rosengren A, Skommevik T, et al. Coronary artery disease in patients with liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 467-75.
- Abougergi MS, Karagozian R, Grace ND, et al. ST elevation myocardial infarction mortality among patients with liver cirrhosis: a nationwide analysis across a decade. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 778-83.
- Tiukinhoy-Laing SD, Rossi JS, Bayram M, et al. Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation. *Am J Cardiol* 2006; 98: 178-81.
- McAvoy NC, Kochar N, McKillop G, et al. Prevalence of coronary artery calcification in patients undergoing assessment for orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant* 2008; 14: 1725-31.
- Grønbaek H, Johnsen SB, Jepsen P, et al. Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalisation for intracerebral haemorrhage: a Danish population-based case-control study. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 16.
- Wu HY, Lin CS, Yeh CC, et al. Cirrhosis patients' stroke risks and adverse outcomes: two nationwide studies. *Atherosclerosis* 2017; 263: 29-35.
- Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 147-56.
- Chen YH, Chen KY, Lin HC. Non-alcoholic cirrhosis and the risk of stroke: a 5-year follow-up study. *Liver Int* 2011; 31: 354-60.
- Solaymani-Dodaran M, Aithal GP, Card T, et al. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2784-8.
- Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, et al. The risk of coronary artery disease and cerebrovascular disease in patients with hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016; 221: 746-54.
- Mandell MS, Lindenfeld J, Tsou MY, et al. Cardiac evaluation of liver transplant candidates. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3445-51.
- Bernardi M, Maggioni C, Dibra V, et al. QT interval prolongation in liver cirrhosis: innocent bystander or serious threat? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 57-66.
- Gazzera C, Roghi D, Valle F, et al. Fifteen years' experience with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) using bare stents: retrospective review of clinical and technical aspects. *Radiol Med* 2009; 114: 83-94.
- Lee F, Glenn TK, Lee SS. Cardiac dysfunction in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 125-40.
- Therapondos G, Flapan AD, Plevris JN, et al. Cardiac morbidity and mortality related to orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 10: 1441-53.
- Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 363: 1461-8.
- Huffmyer JL, Nemergut EC. Respiratory dysfunction and pulmonary disease in cirrhosis and other hepatic disorders. *Respir Care* 2007; 52: 1030-6.
- Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1122-9.
- Cortese DA, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome – current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994; 105: 1528-37.
- Benjaminov FS, Prentice M, Sniderman KW, et al. Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites. *Gut* 2003; 52: 1355-62.
- Castro M, Krowka MJ, Schroeder DR, et al. Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 543-51.

## PRACA POGLĄDOWA

# Nowe możliwości leczenia pierwotnego zapalenia dróg żółciowych

## New developments in the treatment of primary biliary cholangitis

Barbara Sobala-Szczygieł, Jerzy Jaroszewicz

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych i Hepatologii,  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**ADRES DO KORESPONDENCJI:** dr Barbara Sobala-Szczygieł, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Aleja Legionów 49, 41-902 Bytom, faks: +48 32 281 9245, e-mail: [sobala.szczygiel@op.pl](mailto:sobala.szczygiel@op.pl)

## STRESZCZENIE

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (PBC; wcześniejsze określenie: pierwotna marskość żółciowa) jest rzadką, postępującą, cholestatyczną chorobą wątroby, która często prowadzi do marskości. Zmęczenie i świąd są najczęstszymi objawami PBC. Lekiem pierwszego rzutu jest kwas ursodeoksycholowy (UDCA). Niemal 40% chorych z PBC nie reaguje na UDCA i właśnie ta grupa osób narażona jest na poważne ryzyko progresji choroby do marskości wątroby i niewydolność narządu oraz na zwiększoną śmiertelność. Ostatnio w wielu badaniach oceniano alternatywne i wspomagające terapie wykorzystujące kwasy żółciowe i ich receptory [receptor farnesoidowy X (FXR) oraz receptor aktywowany przez proliferatory peroksyosomów (PPAR)] oraz zidentyfikowano nowe cele potencjalnych leków. Kwas obeticholowy (OCA) – analog kwasu chenodeoksycholowego, jest rekomendowany jako nowy środek poprawiający profil biochemiczny u pacjentów niereagujących na UDCA oraz u chorych, którzy nie tolerują UDCA. Przebadano także zastosowanie innych leków u chorych z PBC z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA (np. fibryny i glikokortykosteroidy). Wstępne wyniki wykazały poprawę biochemiczną, potrzebne są jednak nowsze, alternatywne opcje terapeutyczne w PBC. Artykuł ten ma na celu podsumowanie wielu trwających badań dotyczących leczenia PBC.

**SŁOWA KLUCZOWE:** pierwotne zapalenie dróg żółciowych, przeciwciała przeciwmitchondrialne, kwas obeticholowy, receptor farnesoidowy X.

## ABSTRACT

Primary biliary cholangitis (PBD; formerly primary biliary cirrhosis) is a rare progressive cholestatic liver disease that often leads to fibrosis and cirrhosis. Fatigue and pruritus are the most common symptoms of PBC. The pharmacological treatment for PBC is ursodeoxycholic acid (UDCA). Nearly 40% of PBC patients do not respond to UDCA, and those patients are at high risk of disease progression to liver cirrhosis, end stage liver disease and increased morbidity and mortality. In recent years, many clinical trials have investigated alternative and adjunctive treatments who exploit bile acids and their receptors (farnesoid X receptor and peroxisome proliferator-activated receptor) and have identified new targets for drug development. Obeticholic acid (OCA), an analogue of chenodeoxycholic acid has been suggested as a new agent to improve the biochemical profile in non-responders and for use as monotherapy in patients who are intolerant to UDCA. Several other agents (fibrates and glucocorticoids) have been previously examined in PBC patients with inadequate response to UDCA. Preliminary results showed biochemical improvement but newer alternative therapeutic options for PBC are required. This review aims to summarize the effects of many ongoing clinical trials on therapeutic targets being investigated in attempts to control and cure primary biliary cholangitis.

**KEY WORDS:** primary biliary cholangitis, antimitchondrial antibody, obeticholic acid, farnesoid X receptor.

## WSTĘP

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (*primary biliary cholangitis* – PBC) jest postępującą, cholestatyczno-zapalną chorobą wątroby, która charakteryzuje

się procesem zapalnym śródwątrobowych dróg żółciowych małego i średniego kalibru prowadzącym do przewlekłej cholestazy, a następnie do marskości i niewydolności wątroby. Charakterystyczną cechą dla PBC jest początek procesu chorobowego w przewodnikach

żółciowych, a nie w hepatocytach [1]. Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą (EASL) w 2014 r. oraz Amerykańskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą (AASLD) i Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologii (AGA) w 2015 r. zdecydowały o zmianie nazwy tego schorzenia z pierwotnej marskości żółciowej na pierwotne zapalenie dróg żółciowych, co pozwala utrzymać akronim i jednocześnie usunąć z nazwy choroby słowo „marskość”, które stygmatyzuje chorych z PBC. Ponadto, jeśli PBC jest rozpoznane we wczesnym stadium choroby i skutecznie leczone, nie musi prowadzić do marskości narządu [2].

Ostatnio zdecydowanie częściej rozpoznaje się PBC, co ma związek z postępowaniem technik diagnostycznych oraz ugruntowaniem wiedzy o tej chorobie. Opisuje się regionalne zróżnicowanie częstości występowania choroby, przy czym najmniej przypadków stwierdza się w Afryce i Azji oraz Australii. Częstość występowania PBC w Europie wynosi 2,1/10 000 kobiet i 0,3/10 000 mężczyzn [3–5]. W metaanalizie przeprowadzonej przez Ishibashiego i wsp. stwierdzono, że u 50% chorych z umiarkowanym włóknieniem wątroby w obszarze wrotnym występuje marskość w okresie 4-letniej obserwacji. Z kolei u 5,9% chorych z PBC, u których stwierdzono marskość w ciągu 20 lat, rozwinął się rak wątrobowokomórkowy [3].

Do czynników charakteryzujących się gorszym rokowaniem i szybszym postępowaniem choroby należą: zaawansowane włóknienie, zła odpowiedź na stosowany w leczeniu kwas ursodeoksycholowy (UDCA), większe stężenie bilirubiny oraz małe stężenie albumin [6–9]. Ponadto w badaniach oceniających zaawansowanie włóknienia wątroby w badaniu elastograficznym metodą FibroScan stwierdzono, że u 30% chorych ze sztywnością wątroby powyżej 9,6 kPa obserwuje się istotny postęp choroby. Wzrost sztywności o co najmniej 2,1 kPa w obserwacji rocznej wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo szybkiej progresji włóknienia i w efekcie niewydolności narządu [10].

Pierwszym etapem PBC jest uszkodzenie komórek nabłonka żółciowego (*biliary epithelial cells* – BEC) prowadzące do zaniku wewnątrzwątrobowych małych przewodników żółciowych, któremu towarzyszy nacieki przestrzeni wrotnych przez limfocyty CD4, CD8, limfocyty B, makrofagi, eozynofile i komórki NK [1, 5, 9]. W wyniku tego procesu rozwija się cholestaza, a zwiększające się stężenie kwasów żółciowych prowadzi do zapalenia i martwicy. Destrukcja hepatocytów indukuje prezentację na ich powierzchni antygenów klasy I układu HLA, co z kolei jest sygnałem dla limfocytów T-cytotoksycznych. Wszystkie opisane powyżej procesy przyczyniają się do postępu włóknienia wątroby i rozwoju niewydolności narządu [1, 5]. Nie ustalono przyczyny rozwoju choroby. Postuluje się wpływ

czynników zarówno epigenetycznych, jak i środowiskowych [1, 11, 12].

## LECZENIE PRZECIWPALNE I IMMUNOMODULACYJNE

Prowadzone są badania oceniające reakcję immunologiczną w przebiegu PBC i możliwość jej modyfikacji. Niewątpliwie proces immunologiczny wiąże się z naciekaniem wątroby przez limfocyty T CD4+ i CD8+, reagujące z kompleksem dehydrogenazy pirogronianowej (PDC-E2). Obserwuje się napływ limfocytów T-cytotoksycznych. Ponadto w skrawkach biopsji wątroby chorych z PBC wyizolowano liczne cytokiny, głównie IFN- $\gamma$ , IL-5, IL-6, IL-10, IL-12 i IL-15 [1, 13–15]. Pomimo tych obserwacji stosowanie leków immunosupresyjnych nie przyniosło spodziewanych efektów. Jedynym lekiem o udowodnionym działaniu zmniejszającym stan zapalny jest budezonid. Najlepsze efekty terapeutyczne obserwowano u chorych z zaznaczonymi cechami zapalenia wątroby w postaci wysokiej aktywności transaminaz. Zaleca się jednak dużą ostrożność u pacjentów z osteoporozą, marskością wątroby, cukrzycą lub niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym [16].

Duże nadzieje wiązano z badaniami z użyciem ludzkiego monoklonalnego przeciwciała anti-CD40, przeciwciała monoklonalnego anti-CXCL10 oraz przeciwciała łączącego się z wspólnym łańcuchem p40 IL-12/IL-23. Zastosowanie tych przeciwciał ograniczało apoptozę BEC, zmniejszało nacieki zapalne, jednak nie uzyskano istotnej poprawy klinicznej [17]. Ocenił również immunoterapię skierowaną przeciwko limfocytom B. Zastosowanie przeciwciała monoklonalnego anti-CD20 (rytuksymab) pozwoliło na poprawę parametrów biochemicznych u pacjentów, którzy nie reagują na leczenie UDCA. Potencjalnym mechanizmem działania jest zmniejszenie liczby limfocytów B oraz zwiększenie liczby limfocytów Treg oraz modulacje syntezy cytokin. Badania z użyciem rytuksymabu w innych jednostkach chorobowych wskazują na możliwość wystąpienia ciężkich powikłań takiej terapii, zwłaszcza zapalenia jelita grubego. Zmusza to do ostrożności w trakcie stosowania u chorych z PBC [18].

## LECZENIE CHOLESTAZY

Wydaje się, że działanie biologiczne kwasów żółciowych jest szersze i bardziej złożone, również w zakresie działania proimmunizacyjnego i prozapalnego. Kwas ursodeoksycholowy oraz w większym stopniu kwasy żółciowe o działaniu agonistycznym względem FXR mają działanie przeciwzapalne i immunomodulujące. Jednak te właściwości mogą być niewystarczające, aby zniwelować lub złagodzić aktywność limfocytów

T CD8+ w stosunku do BEC. Częsteczki o działaniu zarówno hamującym cholestazę, jak i przeciw włóknieniowym wydają się najbardziej obiecującą terapią.

Kwas ursodeoksycholowy jest lekiem pierwszego rzutu stosowanym od lat 90. XX wieku w terapii PBC. Jest aktywatorem kinaz białkowych cPK- $\alpha$ , ERK1, ERK2, kinazy p38 MAP i integryny. Konjugaty UDCA zwiększają zdolność wydzielniczą hepatocytów poprzez stymulację egzocytozy wodorowęglanów. Cholangiocyty chronią powierzchnię wierzchołkową przed niepolarnymi hydrofobowymi monomerami kwasu żółciowego, utrzymując zasadowe pH nad błoną komórkową. Istotnym etapem w tym procesie jest wydzielanie  $\text{HCO}_3^-$  w ilościach wystarczających do utworzenia ochronnego parasola na zewnętrznej powierzchni błony komórkowej. Uważa się, że stabilizacja „parasola wodorowęglanowego” w obrębie małych przewodów żółciowych może mieć kluczowe znaczenie w działaniu przeciwzapalnym i przeciw włóknieniowym [19–22]. Kwas 24-noursodeoksycholowy (norUDCA) jest homologiem UDCA ze skróconym łańcuchem bocznym i cechuje się silnymi właściwościami hamującymi cholestazę, przeciwzapalnymi i przeciw włóknieniowymi w badaniu na modelu mysim pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (*primary sclerosing cholangitis* – PSC) [19].

Poszukiwane są nowe cząsteczki wpływające na ograniczenie cholestazy u chorych z PBC. Szczególnie interesujące są dwie strategie terapeutyczne – pierwsza z zastosowaniem agonistów receptora farnezoidowego X (FXR) i druga wykorzystująca agonistów receptora aktywującego proliferację peroksyosomów PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor* – PPAR) [23, 24].

Receptor jądrowy FXR jest głównym receptorem wiążącym kwasy żółciowe. Ekspresja genu kodującego ten receptor zachodzi przede wszystkim w wątrobie, jelicie cienkim, nerkach i nadnerczach. Kwasy żółciowe stanowią ligandy FXR i aktywując ten szlak, mogą regulować liczne procesy, z których najważniejsze to wrażliwość na insulinę, stężenie glukozy we krwi, ochronny wpływ na hepatocyty i zmniejszanie ryzyka procesów nowotworowych w obrębie wątroby [23]. Najsilniejszym ligandem receptora jest kwas chenodeoksycholowy. Zdecydowanie słabszymi aktywatorami są kwasy lithocholowy i deoksycholowy [7]. W pracach doświadczalnych wskazuje się wielonienasycone kwasy tłuszczowe, szczególnie kwas arachidonowy lub linolenowy, oraz metabolity szlaku biosyntezy kwasów żółciowych jako agonistów FXR. Stwierdzono również, że niektóre środki farmakologiczne (pochodne kwasu chenodeoksycholowego, kwas 6-etylochenodeoksycholowy 6-ECDCA) aktywują FXR [23, 25–28].

FXR nie tylko aktywuje receptor jądrowy, lecz może także regulować szlak biosyntezy kwasów żółcio-

wych za pośrednictwem czynnika wzrostowego fibroblastów (*fibroblast growth factor 19* – FGF-19). Wzrost stężenia kwasów żółciowych w świetle jelita prowadzi do aktywacji jelitowej formy FXR, indukując gen kodujący FGF-19. Indukcja tego genu zachodzi także w wątrobie, choć ilość powstającego tu czynnika jest stosunkowo niewielka. Obydwa procesy prowadzą do wzrostu stężenia FGF-19 we krwi. Czynnikiem ten wiąże się z receptorem w błonie komórkowej hepatocytów (*fibroblast growth factor receptor 4* – FGF-R4) i stymuluje działanie ścieżki sygnałowej kinazy MAP. Skutkiem tego procesu jest represja genu *CYP7A1* [25].

FXR aktywuje na poziomie transkrypcji czynniki PPAR- $\alpha$ . Aktywny PPAR- $\alpha$  nie wiąże się bezpośrednio z *CYP7A1*. Konkuruje z HNF4 $\alpha$  o miejsce wiązania w promotorze genu tego czynnika. HNF4 $\alpha$  indukuje transkrypcję własnego genu, a wiązanie z PPAR- $\alpha$  uniemożliwia tę indukcję. Hamowanie syntezy HNF4 $\alpha$  powoduje zmniejszenie aktywności 7 $\alpha$ -hydroksylazy cholesterolowej, co wpływa na biosyntezę kwasów żółciowych [23, 25–28].

Kwas obetycholowy (OCA) jako pochodna kwasu chenodeoksycholowego jest agonistą receptora farnezoidowego X. Może być stosowany w leczeniu PBC w skojarzeniu z UDCA u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA. Lek ten został zarejestrowany przez EMA i FDA w 2016 r. Zalecana dawka początkowa to 5 mg 1 raz na dobę z możliwością zwiększenia dawki do 10 mg/dobę. Skuteczność OCA potwierdzono w 12-miesięcznym badaniu fazy III (POISE) obejmującym 216 chorych z PBC nieskutecznie leczonych UDCA (93%) lub z jego nietolerancją. W badaniu tym, opublikowanym w „New England Journal of Medicine” w 2016 r. (Nevens F i wsp.), za odpowiedź na leczenie uznawano aktywność fosfatazy alkalicznej (ALP) < 1,67 powyżej górnej granicy normy, prawidłowe stężenie bilirubiny oraz obniżenie aktywności ALP  $\geq 15\%$ . Po 12 miesiącach leczenia tak zdefiniowane punkty docelowe osiągnęło 46–48% osób otrzymujących OCA w stosunku do 10% stosujących placebo  $\pm$  UDCA ( $p < 0,0001$ ). W trakcie ostatniej Konferencji Europejskiego Towarzystwa Chorób Wątroby w Paryżu w 2018 r. zaprezentowano dane długoterminowe po 3 latach leczenia OCA. W kontrolnych badaniach z biopsją wątroby u większości chorych doszło do regresji histologicznej choroby (46%) lub jej stabilizacji (38%), natomiast u 15% – do pogorszenia. Spośród 4 chorych z rozpoznaniem biochemicznym marskości wątroby u 3 zaobserwowano jej regresję w obrazie histopatologicznym.

U chorych stosujących OCA stwierdzano wzrost aktywności aminotransferaz oraz kliniczne objawy podmiotowe i przedmiotowe dekompensacji funkcji wątroby, w pierwszym miesiącu leczenia głównie

w trakcie stosowania większych dawek. Producent zaleca skrupulatną ocenę biochemiczną uszkodzenia wątroby oraz dostosowanie dawki u chorych z umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (pacjenci w klasie B lub C w skali Childa-Pugha). Ponadto w badaniach klinicznych obserwowano wystąpienie świądu u 23% pacjentów w grupie leczonej OCA w dawce 10 mg, u 19% pacjentów z grupy, w której dawka leku była dostosowywana, oraz u 7% pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Mediana czasu do wystąpienia silnego świądu wynosiła 11, 158 i 75 dni, odpowiednio dla pacjentów stosujących OCA w dawce 10 mg, dostosowywaną dawkę OCA oraz otrzymujących placebo. Chorzy ci wymagali zmniejszenia dawki, zmniejszenia częstości dawkowania lub tymczasowego przerwania przyjmowania OCA [29, 30].

## TERAPIE PRZECIWWŁÓKNIENIOWE

W związku z licznymi teoriami wyjaśniającymi wystąpienie cholestazy u chorych z PBC niewątpliwie ten proces prowadzi do kolejnego etapu choroby – uszkodzenia BEC i postępującej proliferacji komórek dróg żółciowych. Uszkodzenie dróg żółciowych w PBC ma charakter cykliczny i nasila cholestazę, która prowadzi do dalszego uszkodzenia nabłonka dróg żółciowych. W kolejnym etapie następuje uwolnienie transformującego czynnika wzrostu (TGF- $\beta$ 1), czynnika wzrostu tkanki łącznej (CTGF) i endoteliny, co aktywuje fibroblasty w przestrzeniach wrotnych (w przeciwieństwie do podobnego procesu w przebiegu NAFLD i ALD, gdzie dochodzi do aktywacji makrofagów i komórek gwiaździstych) [31–34].

Kolejnym problemem jest brak dobrego modelu zwierzęcego w badaniach PBC. Trudno jest również uzyskać doskonały model fibrogenyzy obserwowanej w tym schorzeniu. Cholestaza wywołana podwiązaniem dróg żółciowych jest modelem ostrej cholestazy, ponadto nie ma w nim pierwotnego uszkodzenia dróg żółciowych za pośrednictwem układu immunologicznego. Kwestionowana jest również w tym modelu rola fibroblastów w przestrzeniach wrotnych. Z kolei model zapalenia i zwężenia dróg żółciowych u myszy *Mdr2* (*Abcb4*)-/- dobrze naśladuje PSC i uwzględnia udział fibroblastów w procesie włóknienia, może więc być pomocny w badaniach nad lekami hamującymi włóknienie w PBC [35]. Inhibitory oksydazy lizylowej hamują tworzenie wiązań poprzecznych w kolagenie oraz elastynie i zmniejszają włóknienie. Aktualnie trwają badania z użyciem anty-LOXL2 w niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniu wątroby (NASH) i PSC [35]. Inhibitory integryny  $\alpha$ V $\beta$ 6 chronią nabłonek dróg żółciowych w badaniach przedklinicznych. Rozpoczęto drugą fazę badania z użyciem humanizo-

wanego przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko  $\alpha$ V $\beta$ 6 w idiopatycznym zwłóknieniu płuc [36]. Takie badania budzą nadzieję na wypracowanie skutecznej metody terapeutycznej w walce z włóknieniem wątroby w przebiegu PBC.

## LECZENIE ŚWIADU I ZESPOŁU PRZEWLEKŁEGO ZMĘCZENIA

Odrębny problem terapeutyczny stanowią subiektywne dolegliwości zgłaszane przez osoby chorujące na PBC. Świąd i zmęczenie stanowią najistotniejszy problem chorych. Świąd w przebiegu PBC może być głównym i najbardziej dotkliwym dla chorego objawem. Lekooporny świąd jest wskazaniem do przeszczepienia wątroby. Ze względu na działanie na jakość życia chorych objaw ten wymaga szczególnej uwagi klinicznej. Zastosowanie UDCA lub leków antyhistaminowych nie wpływa na odczucie świądu. Może on być niwelowany poprzez zastosowanie preparatów wiążących kwasy żółciowe w przewodzie pokarmowym (cholestyramina nie jest aktualnie dostępna w Polsce) oraz ryfampicyny. Zalecana dawka cholestyraminy wynosi 4 g/dobę w 4 dawkach podzielonych. Lekiem drugiego rzutu jest ryfampicyna, która może być źle tolerowana i ma działanie uboczne [37–41]. Przyczyna wystąpienia świądu w przebiegu PBC nie została jednoznacznie określona, w związku z czym stosowana jest terapia empiryczna. Zakładając, że czynniki wywołujące świąd są obecne w krążeniu systemowym, w leczeniu świądu o bardzo dużym nasileniu można zastosować plazmaferezę lub dializę albuminową [41]. Pozytywne efekty obserwuje się również po wprowadzeniu sondy dodwunastniczej i drenażu żółci bezpośrednio przez sondę [42]. Silnym aktywatorem neuronów świądowych jest kwas lizofosfatydowy. Enzymem katalizującym produkcję tego kwasu jest autoksyna (pirofosfataza/fosfodiesteraza ektonukleotydowa). Stwierdzono redukcję stężenia autoksyny w wyniku dializy albuminowej, stosowania żywic jonowymiennych oraz drenażu sondą dwunastniczą. Jednocześnie w badaniach *in vitro* ryfampicyna zmniejsza transkrypcję autoksyny w hepatocytach [43].

Obiecujący kierunek badań stanowi ocena skuteczności substancji blokujących receptory opioidowe (naltrekson) oraz selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (sertralina), które cechują się właściwościami przeciwświądowymi u 40% badanych [44, 45].

Zespół przewlekłego zmęczenia jest kolejnym istotnym problemem zgłaszanym przez chorych z PBC. Może on wpływać na ograniczenie funkcji socjalnych, zaburzenia procesów poznawczych oraz spadek aktywności i wzrost frustracji pacjenta. Uważa się, że w znacznej części może być indukowany odczuciem

świądę i zaburzeniami snu. Jednak chorzy na PBC często skarżą się na przewlekłe zmęczenie, zanim pojawi się świąd, a ponadto obserwuje się u nich brak poprawy w tym zakresie po przeszczepieniu wątroby [46–50]. Kwas tauroursodeoksycholowy (TUDCA) może być skuteczny w zmniejszaniu uczucia zmęczenia ze względu na działanie neuroprotektoryjne [51–53].

## PRZECIWDZIAŁANIE ROZWOJOWI OSTEOPOROZY

U 20–50% chorych z PBC wraz z cholestazą postępuje osteoporoza. Problem pogłębia fakt, że główną grupą chorych są kobiety w wieku okołomenopauzalnym, ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia osteoporozy w przebiegu zmian hormonalnych. Istnieją istotne różnice pomiędzy amerykańskimi i europejskimi wytycznymi dotyczącymi leczenia osteoporozy w PBC. Suplementacja wapniem (1000–1500 mg/dobę) oraz witaminą D (1000 j./dobę) wydaje się rozsądnym postępowaniem. Zastosowanie alendronianu w dawce 70 mg tygodniowo lub ibandronianu w dawce 150 mg miesięcznie powinno się rozważyć u chorych z osteopenią, bez rozpoznanej marskości wątroby [54].

## OGRANICZENIE RYZYKA WYSTĄPIENIA CHOROÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Kolejnym niepokojącym zaburzeniem obserwowanym u chorych z PBC jest hiperlipidemia wynikająca z cholestazy. Nie stwierdzono istotnie zwiększonego ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, jednak u chorych, u których są obecne inne czynniki zwiększające to ryzyko, należy rozważyć leczenie. Fibraty (bezafibrat, fenofibrat) stanowią korzystną opcję terapeutyczną. Należy jednak uwzględnić działania niepożądane, do których należą rabdomioliza, uszkodzenie nerek i wątroby w trakcie terapii. Lytvyak i wsp. zauważyli korzystny wpływ bezafibratu na zmniejszenie stężenia ALP, GGTP i IgM w surowicy chorych leczonych z powodu hiperlipidemii [55]. Na podstawie tych obserwacji wykazano, że leczenie fibratami może przynieść korzyści terapeutyczne pacjentom cierpiącym na cholestazyczne choroby wątroby. Odnotowano również znaczną poprawę biochemiczną u pacjentów przyjmujących fibraty w przebiegu PBC w kilku badaniach pilotażowych.

## TERAPIE PRZECIWWIRUSOWE

Ze względu na obecność materiału genetycznego ludzkiego betaretrowirusa u pacjentów z PBC przeprowadzono badania z zastosowaniem terapii antyretrowirusowej u chorych niereagujących na UDCA. W ba-

daniu pilotażowym z zastosowaniem lamiwudyny nie uzyskano istotnej poprawy biochemicznej i histopatologicznej po pierwszym roku, natomiast lamiwudyna w połączeniu z zydowudyną spowodowała istotne zmniejszenie aktywności ALP oraz poprawę histologiczną po 12 miesiącach. Wieloośrodkowe badanie oceniające wpływ lamiwudyny z zydowudyną w ciągu 6 miesięcy potwierdziło znaczące zmniejszenie aktywności ALP oraz aminotransferaz alaninowej i asparaginanowej (ALAT i AspAT) u pacjentów poddawanych leczeniu przeciwwirusowemu. Żaden z pacjentów nie osiągnął jednak normalizacji ALP. Istotnym ograniczeniem badania był brak możliwości oceny ładunku wirusa. W badaniach z udziałem pacjentów z PBC, zakażonych HIV oceniano wpływ połączenia tenofowiru z emtrycytabiną i lopinawirem. Obserwowano normalizację markerów zapalenia wątroby. Bardzo interesujące są kolejne obserwacje kliniczne dotyczące bezpieczniejszych i lepiej tolerowanych schematów leczenia antyretrowirusowego u chorych z PBC zakażonych ludzkim betaretrowirusem [56].

## WNIOSKI

Większość chorych z PBC to osoby powyżej 55. roku życia, dobrze odpowiadające na terapię UDCA. Istotny problem stanowią chorzy, którzy nie reagują na zastosowane leczenie, tym bardziej że w tej grupie znajdują się często osoby młodsze. Bardzo ważnym wyzwaniem jest opracowanie biomarkerów, które we wczesnej fazie choroby pozwolą wskazać pacjentów, u których przebieg schorzenia będzie charakteryzował się szybką progresją oraz brakiem reakcji na UDCA. Kolejnym zagadnieniem jest wypracowanie kompromisu pomiędzy skutecznością terapii immunomodulującej a akceptowanym działaniem immunosupresyjnym. Wydaje się, że zastosowanie terapii immunologicznej na bardzo wczesnym etapie u chorych niereagujących na leczenie UDCA może istotnie poprawić ich rokowanie. Do czasu zidentyfikowania takich biomarkerów wczesna terapia immunologiczna, obarczona poważnymi działaniami niepożądanymi, nie może zostać wdrożona.

Istotne jest także ustalenie skutecznej i bezpiecznej metody leczenia cholestazy u chorych nieodpowiadających na leczenie UDCA. Pozwoliłoby to ograniczyć cholestazę i zahamować kolejne etapy choroby. Podsumowując – liczba wyzwań terapeutycznych w PBC jest duża i pomimo niewątpliwego postępu, jakim jest zarejestrowanie OCA, dalej istnieje potrzeba nowych, skuteczniejszych terapii immunomodulacyjnych, przeciwwłóknieniowych oraz zmniejszających świąd. Należy się spodziewać dalszych badań klinicznych nad nowymi cząsteczkami w tej grupie chorych.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

- Hirschfield GM, Gershwin ME. The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis. *Annu Rev Pathol* 2013; 8: 303-30.
- Beuers U, Gershwin ME, Gish R, et al. Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Hepatology* 2015; 62: 1620-2.
- Ishibashi H, Komori A, Shimoda S, et al. Risk factors and prediction of long-term outcome in primary biliary cirrhosis. *Int Med* 2011; 50: 1-10.
- Podda M, Selmi C, Lleo A, et al. The limitations and hidden gems of the epidemiology of primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2013; 46: 81-7.
- Metcalfe JV, Mitchison HC, Palmer JM, et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996; 348: 1399-402.
- Griffiths L, Dyson JK, Jones DE. The new epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 318-28.
- Mells G, Pells G, Newton JL, et al. The impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK PBC National Study. *Hepatology* 2013; 58: 273-83.
- Carbone M, Mells GF, Pells G, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2013; 144: 560-9.
- Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006; 130: 715-20.
- Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56: 198-208.
- Hirschfield GM, Invernizzi P. Progress in the genetics of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2011; 31: 147-56.
- Pares A, Rodes J. Natural history of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 779-94.
- Liaskou E, Hirschfield GM, Gershwin ME. Mechanisms of tissue injury in autoimmune liver diseases. *Semin Immunopathol* 2014; 36: 553-68.
- Van de Water J, Ansari A, Prindiville T, et al. Heterogeneity of autoreactive T cell clones specific for the E2 component of the pyruvate dehydrogenase complex in primary biliary cirrhosis. *J Exp Med* 1995; 181: 723-33.
- Wang J, Yang GX, Tsuneyama K, et al. Animal models of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 285-96.
- Zhang H, Lu J, Dai W, et al. Combination therapy of ursodeoxycholic acid and corticosteroids for primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 490731.
- Afford SC, Ahmed-Choudhury J, Randhawa S, et al. CD40 activation induced, Fas dependent apoptosis and NKkB/AP1 signaling in human intrahepatic biliary epithelial cells. *FASEB J* 2001; 15: 2345-54.
- Tsuda M, Moritoki Y, Lian ZX, et al. Biochemical and immunologic effects of rituximab in patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2012; 55: 512-21.
- Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 3-12.
- Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 318-28.
- Beuers U, Hohenester S, de Buy Wenniger LJ, et al. The biliary HCO<sub>3</sub>-umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology* 2010; 52: 1489-96.
- Shimoda S. Bicarbonate umbrella and its distribution of the bile duct pathology of the bile duct 2017; 6: 19-24.
- Lindor KD. Farnesoid X receptor agonists for primary biliary cirrhosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 285-8.
- Harada K, Isse K, Kamihira T, et al. Th1 cytokine-induced downregulation of PPAR $\gamma$  in human biliary cells relates to cholangitis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 1329-38.
- Mason A, et al. Farnesoid X receptor agonists: a new class of drug for the treatment of PBC? An international study evaluating the addition of INT 747 to ursodeoxycholic acid. *J Hepatol* 2010; 52: 1-2.
- Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 3-12.
- Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48: 871-7.
- Pellicciari R, Fiorucci S, Camaioni E, et al. 6 $\alpha$ -ethyl-chenodeoxycholic acid (6-ECDCA), a potent and selective FXR agonist endowed with anticholestatic activity. *J Med Chem* 2002; 45: 3569-72.
- Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2015; 148: 751-61e8.
- Ocaliva. Charakterystyka produktu leczniczego. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161212136354/anx\\_136354\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161212136354/anx_136354_pl.pdf)
- Kinnman N, Francoz C, Barbu V, et al. The myofibroblastic conversion of peribiliary fibrogenic cells distinct from hepatic stellate cells is stimulated by platelet derived growth factor during liver fibrogenesis. *Lab Invest* 2003; 83: 163-73.
- Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-18.
- Cassiman D, Libbrecht L, Desmet V, et al. Hepatic stellate cell/myofibroblast subpopulations in fibrotic human and rat livers. *J Hepatol* 2002; 36: 200-9.
- Iredale JP. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. *J Clin Invest* 2007; 117: 539-48.
- Baghdasaryan A, Claudel T, Gumhold J, et al. Dual farnesoid X receptor/TGR5 agonist INT 767 reduces liver injury in the Mdr2<sup>-/-</sup> (Abcb4<sup>-/-</sup>) mouse cholangiopathy model by promoting biliary HCO<sub>3</sub>-output. *Hepatology* 2011; 54: 1303-12.
- Lo DJ, Farris AB, Song M, et al. Inhibition of  $\alpha\beta$ 6 promotes acute renal allograft rejection in non-human primates. *Am J Transplant* 2013; 13: 3085-93.
- Beuers U, Kremer AE, Bolier R, Elferink RP. Pruritus in cholestasis: facts and fiction. *Hepatology* 2014; 60: 399-407.
- Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, Bain VG. The efficacy and safety of bile acid binding agents, opioid antagonists or rifampicin in the treatment of cholestasis associated pruritus. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1528-36.

39. Datta DV, Sherlock S. Cholestyramine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1966; 50: 323-32.
40. Montero JL, Pozo JC, Barrera P, et al. Treatment of refractory cholestatic pruritus with molecular adsorbent recirculating system (MARS). *Transplant Proc* 2006; 38: 2511-3.
41. Leckie P, Tritto G, Mookerjee R, et al. 'Out patient' albumin dialysis for cholestatic patients with intractable itch. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 696-704.
42. Beuers U, Gerken G, Pusch T. Biliary drainage transiently relieves intractable pruritus in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006; 44: 280-1.
43. Kremer AE, Martens JJ, Kulik W, et al. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology* 2010; 139: 1008-18.
44. Wolfhagen FHJ, Sternieri E, Hop WC, et al. Oral naltrexone for cholestatic pruritus: a double blind, placebo controlled study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1264-9.
45. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, et al. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007; 45: 666-74.
46. Goldblatt J, Taylor PJS, Lipman T, et al. The true impact of fatigue in primary biliary cirrhosis: a population study. *Gastroenterology* 2002; 122: 1235-41.
47. D'Mello C, Riazi K, Le T, et al. P selectin mediated monocyte cerebral endothelium adhesive interactions link peripheral organ inflammation to sickness behaviors. *J Neurosci* 2013; 33: 14878-88.
48. McDonald C, Newton JL, Ming Lai H, et al. Central nervous system dysfunction in primary biliary cirrhosis patients and its relationship to symptoms. *J Hepatol* 2010; 53: 1095-100.
49. Newton JL, Hollingsworth KG, Taylor R, et al. Cognitive impairment in primary biliary cirrhosis: symptom impact and potential aetiology. *Hepatology* 2008; 48: 541-9.
50. Hollingsworth KG, Taylor R, El-Sharkawy AM, et al. Impaired cerebral autoregulation in primary biliary cirrhosis: implications for the pathogenesis of cognitive decline. *Liver Int* 2010; 30: 878-85.
51. Dionisio PA, Amaral JD, Ribeiro MF, et al. Amyloid  $\beta$  pathology is attenuated by tauroursodeoxycholic acid treatment in APP/PS1 mice after disease. *Neurobiol Aging* 2015; 36: 228-40.
52. Wimmer R, Hohenester S, Pusch T, et al. Tauroursodeoxycholic acid exerts anticholestatic effects by a cooperative cPKC $\alpha$ /PKA dependent mechanism in rat liver. *Gut* 2008; 57: 1448-54.
53. Gohlke H, Schmitz B, Sommerfeld A, et al.  $\alpha 5\beta 1$  integrins are sensors for tauroursodeoxycholic acid in hepatocytes. *Hepatology* 2013; 57: 1117-29.
54. Raszeja-Wyszomirska J, Miazgowski T. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis of the liver. *Prz Gastroenterol* 2014; 9: 82-7.
55. Hegade VS, Khanna A, Walker LJ, et al. Long-term fenofibrate treatment in primary biliary cholangitis improves biochemistry but not the UK-PBC risk score. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 3037-44.
56. Lytvvyak E, Montano-Loza A, Mason AL. Combination antiretroviral studies for patients with primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 349-60.