Rocznik Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego

HEPATOLOGIA

2015, Vol. 15

pod redakcją
prof. dr. hab. n. med. Krzysztofa Simona

Autorzy prac

Agnieszka Adamek (Poznań)
Aleksandra Berkan-Kawińska (Łódź)
Jolanta Białkowska (Łódź)
Anna Boroń-Kaczmarska (Katowice)
Maciej Bura (Poznań)
Piotr Czubkowski (Warszawa)
Maciej Jabłkowski (Łódź)
Irena Jankowska (Warszawa)
Justyna Janocha-Litwin (Wrocław)
Maurycy Jonas (Warszawa)
Sławomir Kiciak (Lublin)
Arleta Kowala-Piaskowska (Poznań)
Maciej Kozieradzki (Warszawa)
Teodora Król (Kielce)
Tomasz Kryczka (Warszawa)
Wiesław Kryczka (Warszawa, Kielce)
Joanna Krzowska-Firych (Lublin)
Michał Kukla (Katowice)
Wojciech Lisik (Warszawa)
Piotr Litwin (Wrocław)
Tadeusz W. Łapiński (Białystok)
Beata Łągiewska (Warszawa)
Grzegorz Madej (Wrocław)
Piotr Małkowski (Warszawa)
Dręczewski Marcin (Gdańsk)
Joanna Markiewicz (Gdańsk)
Iwona Mozer-Lisewska (Poznań)
Elżbieta Murias-Bryłowska (Lublin)
Katarzyna Paluch (Kielce)
Anatol Panasiuk (Białystok)
Joanna Pawłowska (Warszawa)
Małgorzata Pawłowska (Bydgoszcz)
Monika Pazgan-Simon (Wrocław)
Anna Piekarska (Łódź)
Damian Piotrowski (Katowice)
Anna Pniewska (Bydgoszcz)
Błażej Rozpłochowski (Poznań)
Sylwia Serafińska (Wrocław)
Katarzyna Sikorska (Gdańsk)
Krzysztof Simon (Wrocław)
Anna Skubała (Łódź)
Magdalena Słomka (Wrocław)
Tomasz Smiatacz (Gdańsk)
Beata Smok (Bydgoszcz)
Barbara Sobala-Szczygieł (Katowice)
Małgorzata Sobolewska-Pilarczyk (Bydgoszcz)
Piotr Stalke (Gdańsk)
Piotr Stępień (Kielce)
Wojciech Stolarz (Katowice)
Ewa Szukalska (Bydgoszcz)
Krzysztof Tomasiewicz (Lublin)
Magdalena Tudrujek (Lublin)
Marek Waluga (Katowice)
Dariusz Wasiak (Warszawa)
Marta Wawrzynowicz-Syczewska (Szczecin)
Anna Wieczorek (Kielce)
Dorota Zarębska-Michaluk (Warszawa, Kielce)
Jolanta Zuwała-Jagiełło (Wrocław)
Dominika Żądło (Bytom)

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

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

prezes Zarządu, redaktor naczelny Wydawnictwa
Janusz Michalak; e-mail: j.michalak@termedia.pl

dyrektor Wydawnictwa
Andrzej Kordas; e-mail: a.kordas@termedia.pl

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

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

Nakład: 2500 egz.

Szanowni Państwo!

Z nieukrywaną satysfakcją, jak zawsze przed Konferencją Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego, w tym roku już XVIII, oddajemy do Państwa rąk kolejny numer czasopisma „Hepatologia".

Zawiera on aż 27 artykułów napisanych przez znakomitych, doświadczonych klinicystów zajmujących się nie tylko teoretycznie, lecz także w praktyce problemami chorób wątroby i dróg żółciowych. Tematyka jest szeroka, ze wszech miar nowoczesna i obejmuje złożone problemy wirusowych zapaleń wątroby, toksycznych uszkodzeń wątroby, autoimmunizacyjnych chorób wątroby, innych przewlekłych chorób wątroby, marskości i nowotworów wątroby; zeszyt zawiera też dział *varia*.

Mam nadzieję, że artykuły zawarte w tym wydaniu będą stanowić interesującą lekturę nie tylko dla specjalistów zajmujących się problemami chorób wątroby, ale przede wszystkim dla lekarzy innych specjalności, lekarzy rodzinnych zainteresowanych współczesną hepatologią i młodych adeptów medycyny wkraczających w trudne życie zawodowe.

Tematy, których nie ujęliśmy w tym zeszycie, będą prezentowane i dyskutowane na najbliższej konferencji naszego Towarzystwa, na którą Państwa serdecznie zapraszam.

prof. zw. dr hab. med. Krzysztof Simon
Redaktor wydania

PRACA POGLĄDOWA

Wirus zapalenia wątroby typu E – nowe oblicza starego gracza

Hepatitis E virus – new faces of the old player

Maciej Bura[1,2]
Iwona Mozer-Lisewska[1,2]

[1]Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań
[2]Oddział Zakaźny, Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia z Zakładem Opiekuńczo-Leczniczym SP ZOZ, Poznań

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr n. med. Maciej Bura, Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 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

W świetle aktualnych danych dotyczących wirusowego zapalenia wątroby typu E (WZW typu E) powinno ono być postrzegane jako problem dotyczący również krajów rozwiniętych, w tym europejskich. W artykule przedstawiono nowe informacje na temat wirusa zapalenia wątroby typu E (HEV) – różne drogi przenoszenia się zakażenia HEV, możliwość wystąpienia manifestacji pozawątrobowych, diagnostykę oraz leczenie. Uważamy, że lokalnie nabyte WZW typu E występuje także w Polsce.

SŁOWA KLUCZOWE: HEV, zapalenie wątroby typu E, epidemiologia.

ABSTRACT

Hepatitis E is an emerging infectious disease in developed world, including many European countries. Novel information about hepatitis E virus (HEV) infection is discussed – different modes of transmission, possibility of extra-hepatic manifestations, diagnostic procedures and treatment. We postulate that locally acquired hepatitis E is also present in Poland.

KEY WORDS: HEV, hepatitis E, epidemiology.

WSTĘP

Wirus zapalenia wątroby typu E (*hepatitis E virus* – HEV) jest czynnikiem etiologicznym najczęstszej na świecie postaci wirusowego zapalenia wątroby (WZW) przebiegającego z żółtaczką. Według szacunków z 2005 r. na obszarach endemicznych dla WZW typu E (Azja i Afryka) wystąpiło nieco ponad 20 milionów zakażeń HEV, z czego 17% mogło mieć przebieg objawowy, a 70 tysięcy prawdopodobnie zakończyło się zgonem [1]. Taka zapadalność łączy się ponadto z ok. 3 tysiącami zgonów noworodków w związku z *hepatitis E* u matki.

Na podstawie naszych doświadczeń jako nauczycieli akademickich oraz pracowników ośrodka referencyjnego w zakresie chorób zakaźnych dla terenu województwa wielkopolskiego stwierdzamy, że większość przedstawicieli społeczności medycznej (lekarze, studenci medycyny) na obszarze naszej działalności postrzega WZW typu E wyłącznie jako problem egzotyczny, który może dotyczyć w naszym kraju jedynie osób powracających z regionów świata tradycyjnie znanych jako endemiczne dla tej choroby. Analiza piśmiennictwa dostępnego w bazie PubMed (stan na dzień 8 marca 2015 r., hasła: „HEV" + „Poland" lub „hepatitis E" + „Poland") wykazała, że nasza opinia odzwierciedla rzeczywistość – znaleziono tylko dwa artykuły polskich klinicystów dotyczące seroprewalencji HEV u studentów z Indii uczących się w Białymstoku [2] oraz opis przypadku pacjenta (wywodzącego się z tej samej społeczności) z ostrym WZW typu E powikłanym zapaleniem trzustki [3].

W związku z pojawieniem się w ostatnich latach wielu nowych danych dotyczących HEV należy podejść do tego tematu w odmienny sposób niż dotąd. W niniejszej pracy pragniemy przedstawić te informacje, podkreślając wcześniej nieznane lub niedoceniane aspekty zakażeń tym wirusem, istotne z punktu widzenia hepatologów praktykujących w Polsce.

ZAKAŻENIE HEV NA OBSZARACH O WYSOKIEJ ENDEMICZNOŚCI ZACHOROWAŃ NA WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU E ORAZ W KRAJACH UPRZEMYSŁOWIONYCH

Wirusowe zapalenie wątroby typu E występuje powszechnie w Azji oraz Afryce w formie epidemii o różnym zasięgu (związanych m.in. z porą roku, klęskami żywiołowymi, wojnami, przesiedleniami dużych grup ludności) lub zachorowań sporadycznych. Należy na tych terenach do najczęstszych przyczyn jawnego klinicznie WZW [4]. Do znamiennych cech *hepatitis acuta* o tej etiologii na obszarach o wysokiej zapadalności zalicza się: wodnopochodny charakter zachorowań (zanieczyszczenie wody pitnej odchodami ludzkimi), występowanie głównie u tzw. młodych dorosłych (w wieku 15–40 lat) oraz wysoka śmiertelność wśród kobiet w ciąży (> 20%), pozostająca w uderzającym kontraście do najwyżej kilkuprocentowej częstości występowania zgonów (najczęściej podawana górna granica przedziału to 4%) w pozostałych grupach chorych. Ta forma epidemiologiczna WZW typu E może być również zawleczona do krajów rozwiniętych przez osoby podróżujące na tereny o wysokiej endemiczności.

W ostatnich latach opublikowano liczne opisy zachorowań na WZW typu E u mieszkańców państw uprzemysłowionych, którzy nie opuszczali macierzystego kraju, co najmniej w okresie odpowiadającym inkubacji choroby [5–8]. W niektórych regionach Wielkiej Brytanii *hepatitis E* wydaje się powszechniejsze niż WZW typu A [9]. Dodatkowo znanych jest coraz więcej danych dotyczących seroprewalencji HEV (przeciwciała w klasie IgG) w różnych populacjach rezydentów krajów uprzemysłowionych, sugerujących stosunkowo powszechną ekspozycję na tego wirusa. Dla przykładu, można przytoczyć częstości występowania IgG anty-HEV u krwiodawców z północnej Francji – 3,2% [10], Niemiec – 6,8% [11], Grecji – 9,4% [12], Wielkiej Brytanii – 16,2% [13], Holandii – 26,7% [14] oraz południowo-zachodniej Francji – 52,5% [15]. Ze względu na wyraźnie wyższą zapadalność oraz wysokie wskaźniki seroprewalencji HEV w ostatnim z wymienionych obszarów uchodzi on za hiperendemiczny dla WZW typu E w Europie Zachodniej.

„STARE" I „NOWE" DROGI PRZENOSZENIA SIĘ ZAKAŻEŃ HEV

Najpowszechniejszym sposobem transmisji HEV na obszarach o wysokiej endemiczności dla WZW typu E (kraje rozwijające się, z gorącym klimatem i złymi warunkami sanitarnymi) jest spożywanie wody zanieczyszczonej ludzkimi odchodami. Nierzadko prowadzi to do wybuchu epidemii, najczęściej dotyczących setek lub tysięcy osób [16], chociaż zachorowania na tych terenach mogą mieć również charakter sporadyczny. Możliwa jest także transmisja wertykalna wirusa od matki do dziecka, mająca nierzadko poważne następstwa (poronienie, zgon płodu *in utero*, poród martwego dziecka, ostre WZW u noworodka).

Przypadki wtórne wśród osób pozostających w kontakcie z chorymi, jakkolwiek prawdopodobne, obserwuje się rzadko, co sugeruje istotnie mniejszą wydajność przenoszenia się tego zakażenia podczas bezpośrednich kontaktów między ludźmi [17], np. w porównaniu z wirusem zapalenia wątroby typu A (*hepatitis A virus* – HAV).

W krajach rozwiniętych za główny mechanizm zakażenia HEV uznaje się spożywanie surowego lub niedogotowanego mięsa zwierząt rezerwuarowych (wieprzowina, dziczyzna) [4], mniejszą rolę w łańcuchu epidemicznym mogą również odgrywać owoce morza [18]. Niedoceniane jest ponadto znaczenie obecności HEV w naturalnym otoczeniu człowieka (odpady gospodarskie, wody powierzchniowe) [19]. Zachorowania mają charakter sporadyczny lub występują w postaci małych ognisk dotyczących osób narażonych na to samo źródło zakażenia.

Częstsze występowanie przeciwciał anty-HEV w niektórych grupach zawodowych (rzeźnicy, weterynarze, pracownicy leśni, rolnicy hodujący trzodę chlewną) sugeruje, że również sam kontakt ze zwierzętami rezerwuarowymi stanowi potencjalne zagrożenie [20, 21].

Do zakażenia HEV może dojść podczas przetoczenia preparatów krwiopochodnych, zarówno na obszarach o wysokiej endemiczności [22, 23], jak i w krajach uprzemysłowionych [24–27]. Problem ten jest obecnie przedmiotem żywych dyskusji środowisk transfuzjologicznych. Według naszej wiedzy w najbliższym czasie pilotażowe badania dotyczące krwiodawców będą również przeprowadzone w Polsce.

W końcu – źródłem zakażenia HEV może być również przeszczepiona wątroba od dawcy z utajoną infekcją [28].

ZAKAŻENIE HEV JAKO ZOONOZA

Dwa spośród czterech genotypów HEV zdolnych do wywoływania zakażeń u ludzi, mianowicie HEV-3 i HEV-4, wyizolowano od niektórych zwierząt. Ponadto potwierdzono przeniesienie tej infekcji na ludzi. Za główne zwierzęta rezerwuarowe, które mogą być źródłem zakażenia człowieka, uznaje się świnie domowe, dziki oraz jelenie.

Wirusowe zapalenie wątroby typu E wywołane przez te warianty wirusa opisuje się na całym świe-

cie. Co istotne, HEV-3 występuje także stosunkowo powszechnie w krajach uprzemysłowionych Europy Zachodniej, gdzie stanowi główną przyczynę lokalnie nabytego (tzw. autochtonicznego) *hepatitis E*. Wariant HEV-4 przeważa na kontynencie azjatyckim (Chiny, Japonia, Indonezja, Tajwan, Wietnam), opisano również nieliczne zachorowania (niezwiązane z pobytem na innym kontynencie) w państwach Unii Europejskiej (Francja, Dania, Włochy, Niemcy) [29]. Interesujące są sugestie, że mogą istnieć różnice w ciężkości choroby indukowanej tymi dwoma wariantami wirusa – zakażenie HEV-4 wiąże się z bardziej nasilonymi nieprawidłowościami w badaniach biochemicznych u pacjentów z objawowym ostrym zapaleniem wątroby [30].

Pomimo wyizolowania od świni HEV-1 o dużym stopniu podobieństwa do wirusa uzyskanego od człowieka [31], nie obserwuje się odzwierzęcego *hepatitis E*. wywoływanego przez HEV-1 lub HEV-2.

HEV I CIĄŻA

Tragiczne następstwa zakażenia HEV u kobiet w ciąży dotyczące rokowania, zarówno dla matki, jak i dziecka, są powszechnie znane [32, 33]. Nieznana jest natomiast przyczyna takiej szczególnej predyspozycji. Próbowano wyjaśniać ją uwarunkowaniami genetycznymi, niedoborami żywieniowymi, odmiennością „gry hormonalnej" i zmianami immunologicznymi w tym szczególnym stanie fizjologicznym, a w końcu także właściwościami samego wirusa – bez jednoznacznych wniosków [34]. Interesujące jest również to, że związek poważnych następstw WZW typu E u tych chorych istnieje tylko dla zachorowań wywołanych przez HEV-1. Doświadczenia krajów uprzemysłowionych w zakresie *hepatitis E* wywołanego przez autochtoniczne warianty wirusa u kobiet w ciąży są niewielkie, jednak ugruntowany jest pogląd, że zachorowania te nie niosą ze sobą zagrożeń typowych dla krajów o wysokiej endemiczności [35, 36].

PRZEBIEG KLINICZNY ZAKAŻEŃ HEV

Rozpatrując dane dotyczące częstości występowania anty-HEV IgG w różnych częściach świata w stosunku do rejestrowanej na tym samym terenie liczby zachorowań na WZW typu E, należy stwierdzić, że najpowszechniejszym scenariuszem klinicznym, według którego toczy się zakażenie HEV, jest bezobjawowy przebieg infekcji. Obraz kliniczny w pozostałych przypadkach może być różny: po okresie wylęgania wynoszącym 2–10 tygodni (przeciętnie: 40 dni) zakażenie może się objawiać jako nieswoista choroba rzekomogrypowa, nieżyt żołądkowo-jelitowy, ostre zapalenie wątroby z towarzyszącą żółtaczką, a niekiedy jako *hepatitis fulminans*, wiążące się z bezpośrednim zagrożeniem życia chorego. Ogólnie rzecz biorąc, dolegliwości i objawy ostrego WZW typu E nie różnią się od spotykanych w innych postaciach WZW, wywoływanych przez wirusy pierwotnie hepatotropowe.

Dla zobrazowania powyższych zależności można przytoczyć przykład niewielkiej epidemii *hepatitis E* do której doszło na statku odbywającym podróż dookoła świata [18]. Pogłębiona analiza tego wydarzenia ujawniła, że 17 z 33 epizodów zakażenia HEV można było zaklasyfikować jako asymptomatyczne, u 5 osób stwierdzono nieswoiste dolegliwości, a 11 chorych miało objawy odpowiadające ostremu WZW, przy czym żółtaczkę stwierdzono u 7 z nich (co stanowiło 21,2% wszystkich przypadków potwierdzonej infekcji).

PRZEWLEKŁE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU E

Utarty pogląd, że HEV nie powoduje zakażeń przewlekłych, w 2008 r. utracił moc dogmatu. Francuscy autorzy z Tuluzy opublikowali wówczas opis 14 przypadków ostrego WZW typu E u biorców narządów unaczynionych (nerka – 9 chorych, wątroba – 3 chorych, nerka i trzustka – 2 chorych), z których u 8 potwierdzono wykrywalność HEV-RNA w surowicy lub w stolcu przez co najmniej 10 miesięcy (najkrótszy czas obserwacji w tej analizie) [37]. Od tamtej pory udowodniono, że przetrwałe zakażenie HEV może dotyczyć również innych grup pacjentów z jatrogennym upośledzeniem odporności, mianowicie: w kontekście transplantologicznym – biorców serca [38] lub płuc [39] oraz osób po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych [40], a poza nim – chorych z rozrostowymi chorobami hematologicznymi w czasie chemioterapii [41, 42].

Istnieją także kazuistyczne doniesienia potwierdzające występowanie przewlekłego zapalenia wątroby typu E (PZW typu E) u osób zakażonych HIV, u których stężenie limfocytów T CD4 nie przekracza 250 kom./mm^3 [43–46].

Obecnie znany jest tylko jeden przypadek długotrwałego zakażenia HEV wywołanego przez wirusa o genotypie innym niż 3, mianowicie HEV-4 [47]. Nie opisano PZW typu E związanego z HEV-1 lub HEV-2.

Zagadnienie PZW typu E wymaga uwagi środowiska hepatologicznego, ponieważ przetrwałe *hepatitis E*. ma potencjał postępu włóknienia aż do marskości wątroby [48, 49].

MANIFESTACJE POZAWĄTROBOWE W ZAKAŻENIACH HEV

Podobnie jak pozostałe zakażenia wirusami pierwotnie hepatotropowymi, również infekcja HEV, za-

TABELA 1. Potwierdzone i możliwe pozawątrobowe przejawy zakażenia HEV

Objaw, zespół kliniczny lub odchylenie w badaniach dodatkowych	Piśmiennictwo
zespół Guillaina-Barrégo	[50, 51]
zespół Guillaina-Barrégo z ciężkim zapaleniem mięśni	[52]
neuralgia amiotroficzna	[53]
porażenie nerwu twarzowego	[54]
zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu	[55, 56]
ostre poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego	[57]
zapalenie trzustki	[3, 58]
uszkodzenie kłębków nerkowych	[59, 60]
ostre zapalenie stawów	[61]
małopłytkowość	[59, 62–64]
gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu	[51]
niedokrwistość aplastyczna	[65]
krioglobulinemia	[60, 66]
zapalenie tarczycy	[67, 68]
zaburzenia rytmu serca	[51]

równo w fazie ostrej, jak i w postaciach przewlekłych, bywa urozmaicona zmianami pozawątrobowymi. Chociaż są one rzadkie, ich wystąpienie może wskazywać na zasadność przeprowadzenia diagnostyki w kierunku WZW typu E. Do szczególnie istotnych zalicza się objawy neurologiczne. Najczęściej u chorych na HEV obserwowano zespół Guillaina-Barrégo oraz neuralgię amiotroficzną. Zestawienie uznanych i domniemanych manifestacji pozawątrobowych związanych z HEV przedstawiono w tabeli 1.

ARMAMENTARIUM DIAGNOSTYCZNE

Identyfikacja pacjentów z WZW typu E jest możliwa dzięki zastosowaniu pośrednich (przeciwciała) i/lub bezpośrednich (HEV-RNA, antygen HEV, wizualizacja HEV w mikroskopie elektronowym) metod diagnostycznych.

Podstawową rolę w rozpoznawaniu zakażeń HEV odgrywają testy serologiczne, a pierwszy etap swoistej diagnostyki laboratoryjnej stanowi zwykle badanie pod kątem obecności przeciwciał anty-HEV w klasie IgM, która jest dowodem ostrej lub niedawno przebytej infekcji, i/lub w klasie IgG, która jest wykładnikiem kontaktu z HEV (szczególnie w badaniach epidemiologicznych). Wartościowym uzupełnieniem diagnostyki ostrego WZW typu E mogą być ponadto (mniej powszechnie praktykowane) określanie awidności przeciwciał w klasie IgG [69, 70], wykrywanie przeciwciał anty-HEV w klasie IgA [71] oraz oznaczanie antygenu (kapsydowego) HEV [72, 73]. Wszystkie te badania cechuje poprawa niedoskonałej swoistości testów przeznaczonych do detekcji anty-HEV IgM. Problemem w rzetelnej ocenie rozpowszechnienia zakażenia HEV za pomocą testów serologicznych wykrywających przeciwciała IgG jest natomiast ich różna czułość [13, 74], chociaż nowsze testy cechuje dobra dokładność w tym zakresie [75].

Najlepszym potwierdzeniem zakażenia HEV jest wykazanie obecności materiału genetycznego wirusa we krwi i/lub stolcu. Wykrywanie HEV-RNA w materiale diagnostycznym umożliwia także przeprowadzenie genotypowania oraz monitorowanie skuteczności ewentualnego leczenia przeciwwirusowego. Jest ono również podstawowym sposobem rozpoznawania dyskutowanej infekcji u pacjentów immunoniekompetentnych (możliwy brak przeciwciał, ryzyko przewlekłego zakażenia HEV). Stanowi ponadto jedyny akceptowalny sposób przeprowadzania badań przesiewowych u krwiodawców [76]. W 2013 r. opublikowano dane dotyczące standaryzowanego wariantu genomu wirusa [77], co stanowi istotny postęp w ujednolicaniu zasad testowania z wykorzystaniem metod biologii molekularnej.

Z oczywistych przyczyn (dostępność, koszty) poszukiwanie wirionów HEV w kale (mikroskopia elektronowa) nie należy do użytecznych sposobów potwierdzania zakażenia.

MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE

Zwykle ostre WZW typu E jest chorobą samoograniczającą się, wymagającą jedynie postępowania objawowego. W razie wystąpienia ostrej niewydolności wątroby ratunkiem dla pacjenta może być jej przeszczepienie. W kazuistycznych przypadkach ciężkiego ostrego WZW typu E stosowano z powodzeniem rybawirynę (RBV) [78]. Liczniejsze są doświadczenia z zastosowaniem tego leku w przypadkach PZW typu E, tj. u chorych immunoniekompetentnych. W niedawno opublikowanym doniesieniu opisującym doświadczenia ośrodków francuskich utrwaloną odpowiedź wirusologiczną (definiowaną jako niewykrywalność HEV-RNA 6 miesięcy po zakończeniu leczenia) uzyskano u 78% pacjentów, a u kolejnych 4 z 10 chorych z nawrotem wiremii sukces osiągnięto po przedłużonej ponownej terapii [79]. Niektórzy autorzy przeprowadzali kurację przy wykorzystaniu pegylowanego interferonu α (PEG-IFN-α) lub leczenie skojarzone PEG-IFN-α i RBV, z dobrymi efektami [80, 81]. U pacjentów po przeszczepieniu narządu unaczynionego pierwszym etapem, poprzedzającym ewentualne leczenie przeciwwirusowe, powinna być próba redukcji immunosupresji. Prowadzi ona do opanowania zakażenia wyrażającego się zanikiem HEV-RNA w ok. 1/3 przypadków.

ZAPOBIEGANIE

Podstawową zasadą zapobiegania zakażeniom HEV jest oczywiście stworzenie dostępu do bezpiecznej wody pitnej, co stanowi problem głównie w krajach rozwijających się. Istotne są również ogólne zasady higieny, zarówno osobistej, jak i polegającej na dokładnym myciu surowych owoców i warzyw. W przypadku spożywania produktów otrzymanych ze zwierząt rezerwuarowych ważna jest rezygnacja z konsumpcji potraw surowych lub niedogotowanych na rzecz poddanych odpowiedniej obróbce termicznej (minimalna wewnętrzna temperatura 71°C przez 20 minut) [82]. Należy pamiętać o zagrożeniu zakażeniem HEV związanym z możliwą kontaminacją owoców morza.

Trzeba również odnotować fakt dostępności, na razie tylko w Chinach, rekombinowanej szczepionki przeciwko WZW typu E (HEV-239, Hecolin®), zarejestrowanej w Państwie Środka na przełomie 2011 i 2012 r. Z dużego studium nad jej skutecznością i bezpieczeństwem wynika, że w ciągu roku obserwacji zapobiegała ona zakażeniom HEV u wszystkich osób, które otrzymały trzy dawki, i nie wiązała się z istotnymi działaniami niepożądanymi [83]. W porównaniu z grupą kontrolną (szczepioną przeciwko WZW typu B jako placebo) u zaszczepionych HEV-239 istotnie częściej obserwowano jedynie miejscowe efekty uboczne (ból, obrzęk). Na początku marca 2015 r. badacze przedstawili wyniki 4,5-letniej obserwacji kohorty uczestników tego projektu [84]. Wyniki są zadowalające – szczepionka redukuje ryzyko infekcji o 86,8%, potwierdzono jej bezpieczeństwo. Należy się spodziewać, że w przyszłości będzie możliwe skorzystanie z niej również w innych krajach.

ZAMIAST PODSUMOWANIA

Chociaż *hepatitis E.* w krajach rozwiniętych ma aktualnie status „nowego" (*emerging*) problemu epidemiologiczno-klinicznego, w rzeczywistości jest ono obecnie bardziej wnikliwie poszukiwane, dostępna jest również dokładniejsza diagnostyka. Studia nad historycznymi epidemiami chorób przebiegających z żółtaczką, związanymi z istotną śmiertelnością kobiet ciężarnych na terenach Europy Zachodniej dowodzą, że HEV jest autochtonicznym wirusem na tym obszarze od co najmniej dwóch stuleci [85]. Przy zastosowaniu tego samego klucza w stosunku do Polski prawdopodobne jest, że co najmniej jedna epidemia WZW typu E nastąpiła również na ziemiach polskich (Wołyń) w pierwszych latach istnienia II Rzeczypospolitej [86].

Istnieje rozbieżność między obserwowaną współcześnie wysoką śmiertelnością kobiet w ciąży z ostrym WZW typu E na tle zakażeń HEV-1 i brakiem lokalnie nabytych zachorowań wywołanych przez ten wariant wirusa w krajach uprzemysłowionych (na rzecz „łagodnego" wobec kobiet w ciąży HEV-3). Można ją wytłumaczyć presją ekologiczną (metody uzdatniania wody pitnej oraz wysokie standardy sanitarne) wobec swoiście ludzkiego typu HEV.

W pierwszej analizie seroepidemiologicznej dotyczącej HEV w Polsce, przeprowadzonej przez nasz zespół w grupie 182 chorych hospitalizowanych na Oddziale Zakaźnym (głównie mieszkańcy województwa wielkopolskiego), przeciwciała anty-HEV IgG wykryto u 16% z nich, w tym u osób, które nigdy nie wyjeżdżały z kraju [87].

W kontekście powyższych rozważań stawiamy tezę, że protagonista niniejszej pracy przeglądowej jest przyczyną lokalnie nabytych zakażeń również w Polsce.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy dziękują dr. n. med. Michałowi Różańskiemu (Berlin) za pomoc w zapoznaniu się z treścią najnowszych publikacji zamieszczonych w czasopiśmie „The New England Journal of Medicine".

PIŚMIENNICTWO

1. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, et al. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. Hepatology 2012; 55: 988-97.
2. Jaroszewicz J, Rogalska M, Kalinowska A i wsp. Częstość występowania przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu E wśród Hindusów studiujących w Białymstoku. Przegl Epidemiol 2008; 62: 433-8.
3. Jaroszewicz J, Flisiak R, Kalinowska A, et al. Acute hepatitis E complicated by acute pancreatitis: a case report and literature review. Pancreas 2005; 30: 382-4.
4. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. Lancet 2012; 379: 2477-88.
5. Tsang TH, Denison EK, Williams HV, et al. Acute hepatitis E infection acquired in California. Clin Infect Dis 2000; 30: 618-9.
6. Mansuy JM, Peron JM, Abravanel F, et al. Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area. J Med Virol 2004; 74: 419-24.
7. Ijaz S, Arnold E, Banks M, et al. Non travel-associated hepatitis E in England and Wales: demographic, clinical and molecular epidemiological characteristics. J Infect Dis 2005; 192: 1166-72.
8. Wichmann O, Schimanski S, Koch J, et al. Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. J Infect Dis 2008; 198: 1732-41.
9. Dalton HR, Stableforth W, Hazeldine S, et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: a comparison with hepatitis A. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27: 579-85.
10. Boutrouille A, Bakkali-Kassimi L, Crucière C, Pavio N. Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in French blood donors. J Clin Microbiol 2007; 45: 2009-10.
11. Juhl D, Baylis SA, Blümel J, et al. Seroprevalence and incidence of hepatitis E virus infection in German blood donors. Transfusion 2014; 54: 49-56.
12. Pittaras T, Valsami S, Mavrouli M, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus in blood donors in Greece. Vox Sang 2014; 106: 387.

13. 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.
14. 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.
15. Mansuy JM, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. Emerg Infect Dis 2011; 17: 2309-12.
16. Panda SK, Thakral D, Rehman S. Hepatitis E virus. Rev Med Virol 2007; 17: 151-80.
17. Teshale EH, Grytdal SP, Howard C, et al. Evidence of person-to-person transmission of hepatitis E virus (HEV) during a large outbreak in northern Uganda. Clin Infect Dis 2010; 50: 1006-10.
18. Said B, Ijaz S, Kafatos G, et al. Hepatitis E Incident Investigation Team. Hepatitis E outbreak on cruise ship. Emerg Infect Dis 2009; 15: 1738-44.
19. Pavio N, Meng XJ, Doceul V. Zoonotic origin of hepatitis E. Curr Opin Virol 2015; 10: 34-41.
20. Lewis HC, Wichmann O, Duizer E. Transmission routes and risk factors for autochthonous hepatitis E virus infection in Europe: a systematic review. Epidemiol Infect 2010; 138: 145-66.
21. Krumbholz A, Mohn U, Lange J, et al. Prevalence of hepatitis E virus-specific antibodies in humans with occupational exposure to pigs. Med Microbiol Immunol 2012; 201: 239-44.
22. Arankalle VA, Chobe LP. Retrospective analysis of blood transfusion recipients: evidence for post-transfusion hepatitis E. Vox Sang 2000; 79: 72-4.
23. Khuroo MS, Kamili S, Yattoo GN. Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. J Gastroenterol Hepatol 2004; 19: 778-84.
24. Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. Transfusion 2004; 44: 934-40.
25. Boxall E, Herborn A, Kochethu G, et al. Transfusion-associated hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. Transfus Med 2006; 16: 79-83.
26. Colson P, Coze C, Gallian P, et al. Transfusion-associated hepatitis E, France. Emerg Infect Dis 2007; 13: 648-9.
27. 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.
28. Schlosser B, Stein A, Neuhaus R, et al. Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. J Hepatol 2012; 56: 500-2.
29. Bouamra Y, Gérolami R, Arzouni JP, et al. Emergence of autochthonous infections with hepatitis E virus of genotype 4 in Europe. Intervirology 2014; 57: 43-8.
30. Jeblaoui A, Haim-Boukobza S, Marchadier E, et al. Genotype 4 hepatitis E virus in France: an autochthonous infection with a more severe presentation. Clin Infect Dis 2013; 57: e122-6.
31. Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, et al. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. Proc Natl Acad Sci U S A 1997; 94: 9860-5.
32. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. J Viral Hepat 2003; 10: 61-9.
33. Patra S, Kumar A, Trivedi SS, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. Ann Intern Med 2007; 147: 28-33.
34. Acharya SK. Hepatitis E and acute liver failure in pregnancy. J Clin Exp Hepatol 2013; 3: 213-24.
35. Andersson MI, Hughes J, Gordon FH, et al. Of pigs and pregnancy. Lancet 2008; 372: 1192.
36. Anty R, Ollier L, Péron JM, et al. First case report of an acute genotype 3 hepatitis E infected pregnant woman living in South-Eastern France. J Clin Virol 2012; 54: 76-8.
37. 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.
38. Pischke S, Stiefel P, Franz B, et al. Chronic hepatitis E in heart transplant recipients. Am J Transplant 2012; 12: 3128-33.
39. Pischke S, Greer M, Hardtke S, et al.; Hepatitis E study group. Course and treatment of chronic hepatitis E virus infection in lung transplant recipients. Transpl Infect Dis 2014; 16: 333-9.
40. Versluis J, Pas SD, Agteresch HJ, et al. Hepatitis E virus: an underestimated opportunistic pathogen in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2013; 122: 1079-86.
41. Ollier L, Tieulie N, Sanderson F, et al. Chronic hepatitis after hepatitis E virus infection in a patient with non-Hodgkin lymphoma taking rituximab. Ann Intern Med 2009; 150: 430-1.
42. Gauss A, Wenzel JJ, Flechtenmacher C, et al. Chronic hepatitis E virus infection in a patient with leukemia and elevated transaminases: a case report. J Med Case Rep 2012; 6: 334.
43. Colson P, Kaba M, Moreau J, Brouqui P. Hepatitis E in an HIV-infected patient. J Clin Virol 2009; 45: 269-71.
44. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, et al. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. N Engl J Med 2009; 361: 1025-7.
45. Kaba M, Richet H, Ravaux I, et al. Hepatitis E virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. J Med Virol 2011; 83: 1704-16.
46. Kenfak-Foguena A, Schöni-Affolter F, Bürgisser P, et al.; the Swiss HIV Cohort Study. Hepatitis E virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland. Emerg Infect Dis 2011; 17: 1074-8.
47. Geng Y, Zhang H, Huang W, et al. Persistent hepatitis E virus genotype 4 infection in a child with acute lymphoblastic leukemia. Hepat Mon 2014; 14: e15618.
48. Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, et al. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. Liver Transpl 2008; 14: 547-53.
49. Neukam K, Barreiro P, Macías J, et al. Chronic hepatitis E in HIV patients: rapid progression to cirrhosis and response to oral ribavirin. Clin Infect Dis 2013; 57: 465-8.
50. Chalupa P, Holub M. Jaundice complicated by an atypical form of Guillain-Barré syndrome. J Clin Virol 2010; 49: 229-30.
51. Woolson KL, Forbes A, Vine L, et al. Extra-hepatic manifestations of autochthonous hepatitis E infection. Aliment Pharmacol Ther 2014; 40: 1282-91.
52. Del Bello A, Arné-Bes MC, Lavayssière L, Kamar N. Hepatitis E virus-induced severe myositis. J Hepatol 2012; 57: 1152-3.
53. van Eijk JJ, Madden RG, van der Eijk AA, et al. Neuralgic amyotrophy and hepatitis E virus infection. Neurology 2014; 82: 498-503.
54. Dixit VK, Abhilash VB, Kate MP, Jain AK. Hepatitis E infection with Bell's palsy. J Assoc Physicians India 2006; 54: 418.
55. Kejariwal D, Roy S, Sarkar N. Seizure associated with acute hepatitis E. Neurology 2001; 57: 1935.
56. Despierres LA, Kaphan E, Attarian S, et al. Neurologic disorders and hepatitis E, France, 2010. Emerg Infect Dis 2011; 17: 1510-2.
57. Mandal K, Chopra N. Acute transverse myelitis following hepatitis E virus infection. Indian Pediatr 2006; 43: 365-6.

58. Bhagat S, Wadhawan M, Sud R, Arora A. Hepatitis viruses causing pancreatitis and hepatitis: a case series and review of literature. Pancreas 2008; 36: 424-7.
59. Ali G, Kumar M, Bali SK, Wadhwa WB. Hepatitis E associated thrombocytopaenia and membranous glomerulonephritis. Indian J Nephrol 2001; 11: 70-2.
60. Kamar N, Weclawiak H, Guilbeau-Frugier C, et al. Hepatitis E virus and the kidney in solid-organ transplant patients. Transplantation 2012; 93: 617-23.
61. Serratrice J, Disdier P, Colson P, et al. Acute polyarthritis revealing hepatitis E. Clin Rheumatol 2007; 26: 1973-5.
62. Singh NK, Gangappa M. Acute immune thrombocytopenia associated with hepatitis E in an adult. Am J Hematol 2007; 82: 942-3.
63. Colson P, Payraudeau E, Leonnet C, et al. Severe thrombocytopenia associated with acute hepatitis E virus infection. J Clin Microbiol 2008; 46: 2450-2.
64. Fourquet E, Mansuy JM, Bureau C, et al. Severe thrombocytopenia associated with acute autochthonous hepatitis E. J Clin Virol 2010; 48: 73-4.
65. Shah SA, Lal A, Idrees M, et al. Hepatitis E virus-associated aplastic anemia: the first case of its kind. J Clin Virol 2012; 54: 96-7.
66. Pischke S, Behrendt P, Manns MP, Wedemeyer H. HEV-associated cryoglobulinaemia and extrahepatic manifestations of hepatitis E. Lancet Infect Dis 2014; 14: 678-9.
67. Dumoulin FL, Liese H. Acute hepatitis E virus infection and autoimmune thyroiditis: yet another trigger? BMJ Case Rep 2012; 2012. pii: bcr1220115441.
68. Martínez-Artola Y, Poncino D, García ML, et al. Acute hepatitis E virus infection and association with a subacute thyroiditis. Ann Hepatol 2015; 14: 141-2.
69. Bendall R, Ellis V, Ijaz S, et al. Serological response to hepatitis E virus genotype 3 infection: IgG quantitation, avidity, and IgM response. J Med Virol 2008; 80: 95-101.
70. Bigaillon C, Tessé S, Lagathu G, Nicand E. Use of hepatitis E IgG avidity for diagnosis of hepatitis E infection. J Virol Methods 2010; 164: 127-30.
71. Elkady A, Tanaka Y, Kurbanov F, et al. Evaluation of anti-hepatitis E virus (HEV) immunoglobulin A in a serological screening for HEV infection. J Gastroenterol 2007; 42: 911-7.
72. Gupta E, Pandey P, Pandey S, et al. Role of hepatitis E virus antigen in confirming active viral replication in patients with acute viral hepatitis E infection. J Clin Virol 2013; 58: 374-7.
73. Majumdar M, Singh MP, Pujhari SK, et al. Hepatitis E virus antigen detection as an early diagnostic marker: report from India. J Med Virol 2013; 85: 823-7.
74. Khudyakov Y, Kamili S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. Virus Res 2011; 161: 84-92.
75. Pas SD, Streefkerk RH, Pronk M, et al. Diagnostic performance of selected commercial HEV IgM and IgG ELISAs for immunocompromised and immunocompetent patients. J Clin Virol 2013; 58: 629-34.
76. Vollmer T, Knabbe C, Dreier J. Comparison of real-time PCR and antigen assays for detection of hepatitis E virus in blood donors. J Clin Microbiol 2014; 52: 2150-6.
77. Baylis SA, Blümel J, Mizusawa S, et al.; HEV Collaborative Study Group: World Health Organization International Standard to harmonize assays for detection of hepatitis E virus RNA. Emerg Infect Dis, 2013; 19: 729-35.
78. Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, et al. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. J Clin Virol 2011; 52: 60-2.
79. Kamar N, Izopet J, Tripon S, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. N Engl J Med 2014; 370: 1111-20.
80. Haagsma EB, Riezebos-Brilman A, van den Berg AP, et al. Treatment of chronic hepatitis E in liver transplant recipients with pegylated interferon alpha-2b. Liver Transpl 2010; 16: 474-7.
81. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, et al. Pegylated interferon-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. Clin Infect Dis 2010; 50: e30-3.
82. Barnaud E, Rogée S, Garry P, et al. Thermal inactivation of infectious hepatitis E virus in experimentally contaminated food. Appl Environ Microbiol 2012; 78: 5153-9.
83. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2010; 376: 895-902.
84. Zhang J, Zhang XF, Huang SJ, et al. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. N Engl J Med 2015; 372: 914-22.
85. Teo CG. Fatal outbreaks of jaundice in pregnancy and the epidemic history of hepatitis E. Epidemiol Infect 2012; 140: 767-87.
86. Anigstein L, Milinska S. Badania nad żółtaczką paratyfusową. Przegl Epidemiol 1921; 1: 630-7.
87. 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.

 DOI: 10.5114/hepatologia.2015.51771

PRACA POGLĄDOWA

Wirusowe zapalenie wątroby typu C u chorych na hemofilię

Hepatitis C virus infection in hemophilia patients

Joanna Krzowska-Firych
Magdalena Tudrujek
Krzysztof Tomasiewicz

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny, Lublin

ADRES DO KORESPONDENCJI: Joanna Krzowska-Firych, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 16, 20-081 Lublin, tel./faks: +48 81 534 94 10/11, e-mail: firychjdr@poczta.onet.pl

STRESZCZENIE

Hemofilie są rzadko występującymi wrodzonymi skazami krwotocznymi. Z danych epidemiologicznych wynika, że zakażenie wywołane przez wirus zapalenia wątroby typu C występuje nawet u 80–100% chorych na hemofilię, którzy otrzymywali preparaty czynników krzepnięcia przed 1990 r. W pracy omówiono główne aspekty epidemiologiczne, historię naturalną i leczenie przeciwwirusowe chorych na hemofilię zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C.

SŁOWA KLUCZOWE: hemofilia, zapalenie wątroby typu C, HCV, epidemiologia, historia naturalna, terapia przeciwwirusowa.

ABSTRACT

Hemophilia is a rare congenital bleeding disorder. It is estimated from epidemiological data that as many as 80% to 100% patients with hemophilia who received blood products before 1990s were infected with hepatitis C virus HCV. In this paper the main epidemiological aspects, natural history, and antiviral therapy in patients with hemophilia infected with HCV are presented.

KEY WORDS: hemophilia, hepatitis C, HCV, epidemiology, natural history, antiviral therapy.

WPROWADZENIE

Hemofilie są rzadko występującymi wrodzonymi skazami krwotocznymi, których przyczyną jest najczęściej niedobór lub zaburzenie funkcji czynnika VIII (hemofilia A) lub czynnika IX (hemofilia B) w osoczu. Hemofilia A jest rozpoznawana u 1 na 5000, natomiast hemofilia B – u 1 na 30 000 męskich noworodków. Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1 : 12 300 mieszkańców [1]. Z danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie wynika, że choroba ta występuje u 2605 osób. Leczenie hemofilii polega na substytucyjnym dostarczaniu brakującego czynnika krzepnięcia. Zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu krwawień w hemofilii stosowane są obecnie liofilizowane koncentraty czynników krzepnięcia krwi uzyskiwane z ludzkiego osocza lub czynniki rekombinowane. Preparaty te zastąpiły krioprecypitat i świeżo mrożone osocze, które były stosowane do początku lat 90. XX w. Od kilkunastu lat wszystkie handlowe koncentraty czynników krzepnięcia poddawane są odpowiednim procedurom immunologicznej, fizycznej lub chemicznej inaktywacji lub eliminacji, które praktycznie wykluczają możliwość zakażenia biorcy ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV), wirusami zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) i zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV). Profilaktyka chorób przenoszonych poprzez krew ma długą historię. Od 1972 r. u dawców krwi w Polsce wykonywane są badania na obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg). W 1986 r. wprowadzono badania na obecność przeciwciał przeciwko ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności (anty-HIV), natomiast 5 lat później, w 1991 r. – badania na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi HCV (anty-HCV). Wraz z unowocześnieniem technik diagnostycznych

wszystkich dawców krwi w Polsce poddaje się badaniu na obecność materiału genetycznego wirusów przenoszonych przez krew. Badania HCV-RNA są wykonywane od 2002 r., natomiast HIV-RNA i HBV-DNA od 2005 r. Powyższe procedury (badanie dawców krwi na obecność serologicznych markerów wirusów przenoszonych przez krew, obowiązkowe szczepienia przeciwko HBV oraz zastąpienie świeżo mrożonego osocza i krioprecypitatu przez koncentraty czynników krzepnięcia poddawane procedurom inaktywacji wirusów) istotnie zwiększyły bezpieczeństwo leczenia substytucyjnego hemofilii [1, 2].

Z danych epidemiologicznych wynika, że zakażenie wywołane przez HCV występuje nawet u 80–100% chorych na hemofilię, którzy otrzymywali preparaty czynników krzepnięcia przed 1990 r. [3].

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW typu C) stanowi jeden z najważniejszych światowych problemów zdrowia publicznego ostatnich lat. Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) szacuje, że blisko 170 milionów ludzi na świecie jest przewlekle zakażonych HCV, a każdego roku z powodu chorób związanych z zakażeniem HCV umiera ponad 350 tysięcy osób. W Polsce, jak wynika z badań przeprowadzonych w ostatnich latach, odsetek osób, u których występują przeciwciała anty-HCV, wynosi 0,9–1,9% w zależności od badanej populacji i stosowanej metodyki. W Europie częstość występowania przeciwciał w populacji mieści się w granicach od 0,1% (Skandynawia) do 6,0% (Rumunia, niektóre rejony Włoch). Wśród krajów basenu Morza Śródziemnego najwyższe rozpowszechnienie stwierdza się w Egipcie (22%). Rzeczywista liczba chorych przewlekle zakażonych HCV jest bardzo trudna do oceny ze względu na często bezobjawowy przebieg kliniczny zakażenia. U pacjentów z hemofilią zakażenie HCV jest uznawane za istotny czynnik chorobotwórczy [4].

EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻENIA HCV U CHORYCH NA HEMOFILIĘ

W badaniach przeprowadzonych u polskich chorych na ciężką hemofilię urodzonych w latach 1935–1990, którzy przed 1991 r. otrzymywali dożylne infuzje osocza świeżo mrożonego, krioprecypitatu i krwi, zakażenie HCV rozpoznano u 77,3% chorych, natomiast przeciwciała anty-HCV były obecne u 95% spośród 172 badanych. W grupie osób urodzonych w latach 1991–2002 tylko u 1 chorego wykryto przeciwciała anty-HCV i HCV-RNA. U osób zakażonych przeważał genotyp 1b HCV, wykryty u 78 chorych (58,6%). Genotyp 3a stwierdzono u 36 pacjentów (27%), a genotyp 1a występował w 4 przypadkach (3%). U 3 chorych (2%) wykryto genotyp 4c/4d, natomiast u pojedynczych pacjentów (0,7%) zidentyfikowano genotypy 1, 2, 2b, 4, 5a i 1b/4a. [5].

W badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych wśród chorych na hemofilię w Holandii zakażenie HCV stwierdzono u 54% badanych, natomiast u 68% pacjentów leczonych substytucyjnie przed 1992 r. wykazano obecność anty-HCV. Z badania wynika, że najwyższą zapadalność obserwowano u chorych z ciężką hemofilią i z hemofilią B (84% *vs* 67%) [6]. W badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych obecność przeciwciał anty-HCV wykazano u 98% chorych na hemofilię i z zakażeniem HIV, natomiast wśród pacjentów niezakażonych HIV przeciwciała wykryto u 80% chorych [7]. Wysoki odsetek zakażonych osób odnotowano w Pakistanie (56%) [8], a w badaniu z udziałem chorych na hemofilię w Brazylii przeciwciała anty-HCV były obecne u 42,2% badanych. W tej grupie było 105 chorych z hemofilią A i 8 z hemofilią B. Autorzy zwracają uwagę na istotne zmniejszenie zapadalności na WZW typu C w ostatniej dekadzie. W omawianym badaniu nie stwierdzono markerów serologicznych zakażenia HCV u dzieci poniżej 5. roku życia. Zdaniem autorów występowanie przeciwciał anty-HCV częściej obserwowano u pacjentów w wieku powyżej 10 lat, u mieszkańców stolicy stanu Bahia, u chorych z współwystępowaniem zakażenia HIV i HBV. Nie stwierdzono związku z typem hemofilii ani ciężkością choroby. W badanej populacji dominowały zakażenia wywołane genotypem 1 HCV (74%). U 22% chorych stwierdzono genotyp 3, a u 2 osób (4%) genotyp 2 HCV [9].

Wraz z zastosowaniem testów o coraz większej czułości u chorych na hemofilię wzrasta liczba zdiagnozowanych zakażeń z mieszanymi genotypami HCV [10].

HISTORIA NATURALNA ZAKAŻENIA HCV U CHORYCH NA HEMOFILIĘ

Historia naturalna zakażenia HCV u pacjentów z hemofilią nie jest w pełni poznana, chociaż u wielu z nich zakażenie nastąpiło już we wczesnym dzieciństwie. Ponadto w tej grupie chorych infekcja HCV rozpoznawana jest zazwyczaj wcześniej, pomiędzy 29. a 31. rokiem życia, podczas gdy u pacjentów bez hemofilii średni wiek wykrywalności HCV wynosi 56 lat [11].

Dane z piśmiennictwa wskazują, że u dorosłych pacjentów z hemofilią przebieg WZW typu C charakteryzuje powolna progresja i tylko u nielicznych dochodzi do rozwoju schyłkowej niewydolności wątroby. Z badań przeprowadzonych wśród holenderskich chorych na hemofilię wynika, że do zakażenia HCV doszło we wczesnym dzieciństwie (średnia wieku 1,8 roku). Średni czas obserwacji klinicznych tych chorych po zakażeniu wynosił ok. 15 lat. W okresie *follow-up* wiek

chorych wynosił 11–28 lat (średnia 21 lat). W badaniach biochemicznych podwyższoną aktywność aminotransferaz odnotowano u 25% pacjentów z przewlekłym WZW typu C, u 9% obserwowano zwiększone stężenia γ-glutamylotranspeptydazy (GGTP), a u 23% oba wyniki były nieprawidłowe. U prawie połowy badanych (43%) oba parametry w trakcie obserwacji były prawidłowe. Zarówno u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (PZW typu C) i hemofilią, jak i u pacjentów niezakażonych uzyskiwano podobne wyniki oznaczeń stężenia fosfatazy alkalicznej (*alkaline phosphatase* – ALP), α-fetoproteiny (AFP), poziomu albumin, parametrów krzepnięcia krwi czy ilości płytek krwi. U 35% pacjentów w badanej grupie doszło do samoistnej eliminacji HCV [12], natomiast w polskim badaniu odsetek samoistnych eliminacji HCV wynosił 23% [5]. Pacjenci, którzy spontanicznie, bez leczenia wyeliminowali wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV), byli eksponowani na preparaty krwi w znacznie młodszym wieku niż grupa osób przewlekle zakażonych (1 *vs* 1,7 roku). Z badań Simanis i wsp. wynika, że spontaniczna eliminacja HCV ma związek z występowaniem u chorych na hemofilię na Litwie allela HLA DRB1*07, natomiast u dzieci stwierdzono korelację z obecnością allela HLA DRB1*03 i DQB1*0401-2 [13]. Podobne wyniki przedstawili Zhang i wsp., którzy eliminację HCV bez leczenia przeciwwirusowego obserwowali u 27% pacjentów. W tej grupie przeważały osoby zakażone we wczesnym dzieciństwie. Eliminacja HCV nastąpiła u 40,1% osób, które uległy zakażeniu przed ukończeniem 2. roku życia, natomiast u pacjentów zakażonych po 15. roku życia odsetek ten wynosił 14,9%. Częściej obserwowano eliminację wirusa w grupie osób zakażonych po 1983 r. (42,7%). Wśród osób zakażonych przed 1969 r. jedynie 18,2% chorych wyeliminowało HCV bez leczenia. W omawianym badaniu istotnie częściej stwierdzano samoistną eliminację HCV u osób z koinfekcją HBV. Z kolei współwystępowanie z HIV korelowało z istotnie niższym odsetkiem eliminacji HCV. U chorych z PWZ typu C średni czas trwania zakażenia wynosił 21 lat [14].

LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C U CHORYCH NA HEMOFILIĘ

Celem leczenia przeciwwirusowego jest eradykacja HCV, która zmniejsza ryzyko rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) [4].

Próby leczenia przeciwwirusowego i eradykacji HCV były prowadzone od początku lat 90. XX w. Początkowo leczenie opierało się na podskórnym podawaniu rekombinowanego interferonu α (rIFN-α) w monoterapii. Trwałą odpowiedź wirusologiczną (*sustained viral response* – SVR) uzyskiwano u niewielkiego odsetka zakażonych. Adamowicz-Salach i wsp. uzyskali SVR u 2 (25%) z 8 dzieci z hemofilią, które były leczone rIFN-α przez 6 miesięcy [15]. Telfer i wsp. nie osiągnęli natomiast SVR u żadnego z 11 leczonych pacjentów [16]. Z kolei odsetek wyleczeń w badaniu Hanley i wsp. wynosił jedynie 6,5% [17]. Podobnie małe wartości SVR (7,7%) odnotowali Peerlink i wsp. W terapii 13 chorych jedynie 1 osoba trwale wyeliminowała HCV [18]. W wieloośrodkowym badaniu francuskim leczono 58 chorych z hemofilią przy zastosowaniu IFN w dawce 3 mln j. (MU) przez 12 miesięcy. W tej grupie leczenie zakończyło 34 chorych, natomiast SVR uzyskano u 8 osób (23,5%) [19]. Yamada i wsp. po zastosowaniu większych dawek IFN (5 MU) przez 6 miesięcy osiągnęli SVR u 10 (47,6%) spośród 21 leczonych pacjentów [20]. Podobne efekty (eradykacja HCV u 38,5%) uzyskali Pinilla i wsp., stosując IFN w dawce 6 MU przez rok [21]. Hayashi i wsp. oceniali efekt terapeutyczny u pacjentów z hemofilią i zakażeniem HIV. Interferon podawano w dawce 9 MU dziennie przez 2 tygodnie, a następnie taką sama dawkę 3 razy w tygodniu przez kolejne 22 tygodnie, ale nie uzyskano odpowiedzi wirusologicznej u żadnego pacjenta [22]. Wysoki odsetek niepowodzeń terapeutycznych u chorych na hemofilię zakażonych HCV tłumaczono m.in. występowaniem w tej grupie osób negatywnych czynników predykcyjnych, takich jak wysoka wiremia przed leczeniem, stosunkowo długi czas zakażenia, płeć męska i dominujący genotyp 1 [17].

Prawdziwym przełomem w leczeniu PZW typu C było skojarzenie rIFN-α z doustną postacią analogu nukleozydowego rybawiryny (RBV). Terapia skojarzona przyniosła wyraźną poprawę końcowych wyników leczenia – SVR zanotowano u 34% leczonych przez 6 miesięcy i u 42% leczonych przez 12 miesięcy [23]. Również u chorych ze skazami krwotocznymi odnotowano istotnie wyższe odsetki powodzeń terapeutycznych. Shields i wsp. uzyskali 71,4% wyleczeń u 28 chorych leczonych przez 12 miesięcy IFN-α i RBV [24]. W innych badaniach SVR nie przekraczał jednak 50% i wynosił odpowiednio 35%, 35,9% i 40% [25–27]. Niższy odsetek SVR obserwowano u chorych zakażonych genotypem 1 HCV, niezależnie od czasu trwania terapii skojarzonej [27]. W wieloośrodkowym badaniu amerykańskim stwierdzono istotnie większą skuteczność leczenia skojarzonego, uzyskując SVR u 29% pacjentów z hemofilią w terapii IFN z RBV i u 7% pacjentów leczonych tylko IFN. W omawianej grupie SVR uzyskało 15% z 39 leczonych dorosłych i 59% spośród 17 osób w wieku dojrzewania [28]. W jednym z badań oceniających skuteczność leczenia skojarzone-

go u dzieci z hemofilią SVR uzyskało 27,3% leczonych [29]. Wysoki odsetek odpowiedzi wirusologicznych osiągnięto po zastosowaniu terapii indukcyjnej. Polegała ona na podawaniu IFN w dawce 5 MU 2 razy dziennie przez 4 tygodnie, a następnie leczenie kontynuowano do 48. tygodnia, stosując 6 MU IFN 3 razy w tygodniu z RBV stosowaną przez 24 tygodnie. W tej grupie pacjentów odsetek SVR wyniósł 56,8% [30].

Zastosowanie pegylowanej formy IFN (PEG-IFN) przyczyniło się do poprawy skuteczności terapeutycznej w leczeniu PZW typu C. Podobnie jak w przypadku rIFN-α, monoterapia PEG-IFN nie jest tak efektywna jak leczenie skojarzone z RBV. Stosowanie PEG-IFN w połączeniu z RBV jest rekomendowane przez 48 tygodni w zakażeniu genotypami innymi niż genotyp 2 i 3 HCV lub przez 24 miesiące u chorych zakażonych genotypem 2 lub 3 HCV. W tym schemacie leczniczym SVR osiąga 54–56% leczonych ogółem, a odsetek ten wzrasta do ok. 80% w przypadku zakażenia genotypem 2 lub 3 HCV [23]. W badaniu Mancuso i wsp. u 64 pacjentów z hemofilią zastosowano leczenie skojarzone PEG-IFN i RBV i uzyskano SVR u 40 (63%) chorych. W tej grupie 19 pacjentów zakażonych było genotypem 2 lub 3 HCV (86%), natomiast 21 osób genotypem 1 HCV (50%). Trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskano jedynie u 1 (14%) chorego z rozpoznaną marskością wątroby. Nie obserwowano natomiast różnic w efekcie terapii w zależności od wieku pacjentów, poziomu wiremii sprzed leczenia czy czasu trwania infekcji HCV [31]. Badanie Moghaddam i wsp. przeprowadzone u 45 chorych na hemofilię w Iranie, którzy byli leczeni przez 48 tygodni PEG-IFN i RBV, wykazało dużą skuteczność terapii skojarzonej. Autorzy uzyskali SVR u 43 (95,6%) pacjentów. W tej grupie 55,6% chorych było zakażonych genotypem 1a HCV, a 42,2% genotypem 3a HCV [32].

NOWE LEKI REKOMENDOWANE W TERAPII ZAKAŻEŃ HCV

Celem badań nad nowymi lekami przeciwwirusowymi jest poprawa ich aktywności przeciwwirusowej, zmniejszenie działań niepożądanych oraz uzyskanie leków skutecznych wobec wszystkich genotypów HCV. W 2011 r. dokonał się przełom w leczeniu WZW typu C. Zarejestrowano dwa nowe leki do terapii chorych zakażonych genotypem 1 HCV. Oba preparaty (boceprewir i telaprewir) są inhibitorami niestrukturalnej NS3/4A proteazy wirusowej i działają aktywnie w stosunku do genotypu 1 HCV. Wprowadzenie tych leków zwiększyło odsetek chorych uzyskujących SVR do ok. 80% [33]. Pod koniec 2013 r. dwie kolejne cząsteczki działające bezpośrednio na wirusa HCV (DDA) uzyskały akceptację w terapii pacjentów zakażonych HCV. Są to sofosbuwir (SOF) – pangenetyczny, nukleotydowy inhibitor polimerazy NS5B, i symeprewir (SMV) – inhibitor proteazy NS3/4A aktywny wobec genotypu 1, 2, 4, 6 HCV [34]. W 2014 r. do tych preparatów dołączyły takie leki, jak daklataswir i ledipaswir, a w styczniu 2015 r. Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency* – EMA) wydała zgodę na stosowanie dasabuwiru i połączenia ombitaswiru, parytaprewiru i rytonawiru.

W dostępnym piśmiennictwie brakuje szerszych danych dotyczących efektów stosowania nowych leków przeciwwirusowych u chorych na hemofilię. Aktualnie toczy się kilka badań u osób z zaburzeniami krzepnięcia, w tym z hemofilią (np. *Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination and Sofosbuvir + Ribavirin for Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) and Inherited Bleeding Disorders* o symbolu NCT02120300) [34]. Wydaje się jednak, że nie istnieją żadne podstawy do wyodrębnienia tej grupy chorych z ogólnej populacji pacjentów zakażonych HCV. Należy jedynie zwrócić uwagę na możliwe interakcje lekowe oraz monitorować pacjentów podczas terapii i w okresie po leczeniu, zwłaszcza chorych z zaawansowanym włóknieniem wątroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Windyga J, Łopaciuk S, Stefańska E i wsp. Hemofilia i pokrewne skazy krwotoczne w Polsce. Pol Arch Med Wew 2004; 112: 1197-202.
2. Brojer E, Łętowska M, Gronowska A i wsp. Rozpoznawanie wczesnego etapu zakażenia HCV u dawców krwi poprzez badanie RNA HCV – nowe wyzwanie dla transfuzjologii i hepatologii. Pol Merk Lek 2004; 17: 321-5.
3. Brettler DB, Alter HJ, Dienstag JL, et al. Prevalence of hepatitis C virus antibody in a cohort of hemophilia patients. Blood 1990; 76: 254-6.
4. 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.
5. Windyga J, Grabarczyk P, Stefańska E i wsp. Częstość zakażeń HCV, HBV i HIV u chorych na ciężką hemofilię w Polsce: porównanie chorych urodzonych przed i po 1991 roku. Przegl Epidemiol 2008; 62: 415-23.
6. Posthouwer D, Plug I, van der Bom JG, et al. Hepatitis C infection among Dutch hemophilia patients: a nationwide cross-sectional study of prevalence and antiviral treatment. Hemophilia 2004; 11: 270-5.
7. Malik N, Hussain M, Khan MA. Markers of viral hepatitis in haemophiliacs. Biomedical 2006; 22: 48-50.
8. Troisi CL, Hollinger FB, Hoots WK, et al. A multicenter study of viral hepatitis in a United States hemophilic population. Blood 1993; 81: 412-8.
9. Alavian SM, Miri SM, Keshvari M, et al. Distribution of hepatitis C virus genotype in Iranian multiply transfused patients with thalassemia. Transfusion 2009; 49: 2195-9.
10. Kalabric Silva L, Souza da Silva MB, Barreto Lopes G, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection and HCV genotypes among hemophiliacs in the State of Bahia, Northeastern Brazil:

analysis of serological and virological parameters. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2005; 38: 496-502.
11. Prabdial-Sing N, Puren AJ, Mahlangu J, Barrow SM. Hepatitis C viral genotypes in two different patients cohorts in Johannesburg, South Africa. Arch Virol 2008; 153: 2049-58.
12. Posthouwer D, Fischer K, van Erpecum KJ, Mauser-Bunschoten EP. The natural history of childhood acquired hepatitis C infection in patients with inherited bleeding disorders. Transfusion 2006; 46: 1360-6.
13. Simanis R, Lejniece S, Sochnevs A, et al. Natural clearance of hepatitis C virus in hemophilia patients. Medicina 2008; 44: 15-21.
14. Zhang M, Rosenberg S. Correlates of spontaneous clearance of hepatitis C virus among people with hemophilia. Blood 2006; 107: 892-7.
15. Adamowicz-Salach A, Pawelec K, Loch T, et al. Incidence and treatment of hepatitis C virus infection in children with hemophilia in Poland. Haemophilia 1999; 5: 436-40.
16. Telfer P, Devereux H, Colvin B, et al. Alpha interferon for hepatitis C virus infection in haemophilic patients. Haemophilia 1995; 1: 54-8.
17. Hanley JP, Jarvis LM, Andrews J, et al. Interferon treatment for chronic hepatitis C infection in hemophiliacs – influence of virus load, genotype and liver pathology on response. Blood 1996; 87: 1704-9.
18. Peerlink K, Wilems M, Sheng L, et al. Rapid clearance of hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells of patients with clotting disorders and chronic hepatitis C treated with alpha-2b interferon is not a predictor for sustained response to treatment. Br J Haematol 1994; 86: 816-9.
19. Beurton I, Bertrand MA, Bresson-Hadni S, et al. Interferon alpha therapy in haemophilic patients with chronic hepatitis C: a French multicentre pilot study of 58 patients. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13: 859-64.
20. Yamada M, Fukuda Y, Koyama Y, et al. A long-term follow up study of interferon treatment for chronic hepatitis C in Japanese patients with congenital bleeding disorders. Eur J Haematol 1996; 57: 165-70.
21. Pinilla J, Quintana M, Magallon M. High-dose and long-term therapy of alpha-interferon in hemophilic patients with chronic C virus hepatitis. Blood 1998; 9: 727-8.
22. Hayashi K, Fukuda Y, Nakano I. Poor response to interferon treatment for chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected haemophiliacs. Haemophilia 2000; 6: 677-81.
23. Strader D, Wright T, Thomas DI, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology 2004; 39: 1147-71.
24. Shields PL, Mutimer DJ, Muir D, et al. Combined alpha interferon and ribavirin for the treatment of hepatitis C in patients with hereditary bleeding disorders. Br J Haematol 2000; 108: 254-8.
25. Sauleda S, Esteban JI, Altisen C, et al. Treatment with interferon plus ribavirin in anti-HIV negative patients with congenital coagulation disorders and chronic hepatitis C. Thromb Heamost 2000; 83: 807-10.
26. Lethagen S, Widell A, Berntrop E, et al. Clinical spectrum of hepatitis C-related liver disease and response to treatment with interferon and ribavirin in haemophilia or von Willebrand disease. Br J Haematol 2001; 113: 87-93.
27. Schulman S, Kinnmann N, Lindmarker P, von Sydow M. A randomized study of alpha-interferon plus ribavirin for 6 months or 12 months for the treatment of chronic hepatitis C in patients with bleeding disorders. Haemophilia 2002; 8: 129-35.
28. Fried MW, Peter J, Hoots K, et al. Hepatitis C in adults and adolescents with haemophilia: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b and ribavirin. Hepatology 2002; 36: 967-72.
29. Puetz J, Throwner M, Kane R, Bouhasin J. Combined therapy with ribavirin and interferon in a cohort of children with hepatitis C and haemophilia followed at a pediatric haemophilic treatment centre. Haemophilia 2004; 10: 87-93.
30. Meijer K, Haagsma EB, van der Meer J. CHARIBDIS Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of high-dose interferon-alpha induction treatment combined with ribavirin for chronic hepatitis C in hemophilia. J Thromb Haemost 2004; 2: 194-6.
31. Mancuso ME, Santagostino E, Linari S, et al. Sustained suppression of hepatitis C by pegylated interferon (pegIFN) and ribavirin in hemophilic patients. Heamophilia 2004; 10 (Suppl 1): 48.
32. Moghaddam MA, Zali RM, Andabili SH, et al. High rate of virological response to peginterferon alpha-2a-ribavirin among non-cirrhotic Iran hemophilia patients with chronic hepatitis C. Iran Red Crescent Med J 2012; 14: 466-9.
33. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med 2011; 364: 2417-48.
34. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02120300.

PRACA POGLĄDOWA

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C a zespół metaboliczny

Chronic hepatitis C virus infection and metabolic syndrome

Grzegorz Madej
Magdalena Słomka

II Oddział Chorób Zakaźnych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Gromkowskiego, Wrocław

ADRES DO KORESPONDENCJI: Grzegorz Madej, II Oddział Chorób Zakaźnych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Gromkowskiego, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław, e-mail: gmadej@szpital.wroc.pl

STRESZCZENIE

Związek pomiędzy przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C a zespołem metabolicznym jest wielowymiarowy i zróżnicowany. Dotyczy on zarówno konsekwencji metabolicznych i następstw ogólnoustrojowych polegających na przyspieszeniu rozwoju miażdżycy, schorzeń układu sercowo-naczyniowego i kancerogenezy w wyniku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C, jak i efektów leczenia przeciwwirusowego, ograniczanego w przypadku insulinooporności i zespołu metabolicznego.

SŁOWA KLUCZOWE: przewlekłe zapalenie wątroby typu C, insulinooporność, zespół metaboliczny.

ABSTRACT

There is diverse and multifaceted connection between chronic hepatitis C and metabolic syndrome. On the one hand it involves metabolic consequences and systemic effects promoted by hepatitis C virus that accelerate atherosclerosis, cardiovascular diseases and carcinogenesis. On the other hand this relationship affects treatment efficacy that becomes limited in case of coexisting insulin resistance and metabolic syndrome.

KEY WORDS: chronic hepatitis C, insulin resistance, metabolic syndrome.

WSTĘP

Pomimo dynamicznego rozwoju nowych i coraz skuteczniejszych leków stosowanych w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C (PZW typu C), ta jednostka chorobowa wciąż stanowi poważny problem zdrowotny i ekonomiczny zarówno na świecie, jak i w Polsce. Od wielu lat zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) jest postrzegane jako schorzenie systemowe, którego objawy kliniczne wykraczają poza następstwa przewlekłego uszkodzenia wątroby. Wyniki kolejnych publikowanych badań konsekwentnie podkreślają rolę HCV w eskalowaniu zjawisk patofizjologicznych w zakresie pogłębiania zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej, co prowadzi do nasilenia cech klinicznych zespołu metabolicznego (*metabolic syndrome* – MS). Ten ostatni wg ogólnodostępnych danych jest jedną z głównych przyczyn rozwoju miażdżycy, chorób układu sercowo-naczyniowego oraz kancerogenezy, w tym raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Z tego powodu przewlekłe zakażenie HCV jest istotnym czynnikiem rokowniczym, decydującym o losie pacjentów obciążonych tym schorzeniem we wszelkich aspektach klinicznych, nie tylko *stricte* hepatologicznych.

Polska, reprezentująca model starzejącego się społeczeństwa, staje w obliczu poważnego problemu. Faktem jest, że częstość występowania MS i HCC w przebiegu infekcji HCV, jak również chorób sercowo-naczyniowych wzrasta z wiekiem (> 65 lat). Pomiędzy wszystkimi wymienionymi schorzeniami istnieją wzajemne powiązania, nasilające progresję każdego z nich z osobna.

DEFINICJA ZESPOŁU METABOLICZNEGO

Zespół metaboliczny stanowi zespół najistotniejszych czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, mianowicie cukrzycy lub nieprawi-

dłowej glikemii na czczo, nadciśnienia tętniczego, otyłości brzusznej oraz nieprawidłowych wartości lipidogramu. Z raportu Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) aktualizowanego w styczniu 2015 r. wynika, że schorzenia kardiologiczne są wciąż uznawane za główną przyczynę zgonów na świecie, stanowią bowiem 31% spośród wszystkich przyczyn umieralności ludzkiej populacji [1].

Kryteria definiujące rozpoznanie MS zostały przedstawione przez różne organizacje międzynarodowe. Stwierdza się jednak pomiędzy nimi subtelne różnice Najbardziej aktualne i zarazem najczęściej stosowane są wytyczne opracowane przez Międzynarodową Federację Diabetologiczną (*International Diabetes Federation* – IDF) oraz przedstawione w Amerykańskim Narodowym Programie Edukacji Cholesterolowej (*National Cholesterol Education Program* – NCEP). Zawarto je w III Raporcie Zespołu Ekspertów ds. Wykrywania, Oceny i Leczenia Hipercholesterolemii u Dorosłych (*Adult Treatment Panel III* – ATP III) (tab. 1).

EPIDEMIOLOGIA

Zakażenia *hepatitis C virus*

Szacuje się, że ok. 1,6% populacji na świecie ma dodatnią serologię w kierunku zakażenia HCV w postaci przeciwciał anty-HCV, co odpowiada 115 milionom zakażeń, do jakich doszło w przeszłości. Obecnie u 80 milionów z tych osób stwierdza się aktywne zakażenie HCV. Dominującym genotypem jest genotyp 1, będący przyczyną 46% zakażeń na świecie i jednocześnie znacznego zróżnicowania na kontynentach oraz w poszczególnych krajach. W Polsce prewalencja przeciwciał anty-HCV wynosi średnio 0,9% (0,6–1,1%), czyli ok. 279 tysięcy osób dorosłych miało kontakt z HCV i u ok. 70% z nich wynik badania molekularnego potwierdza obecność wirusa w organizmie. Podobnie jak na świecie, również w naszym kraju najczęściej wykrywa się genotyp 1, którego prewalencja wynosi ok. 76% [4].

Kliniczna manifestacja następstw przewlekłego zakażenia HCV nasila się wraz z wiekiem chorych. Alarmujący jest fakt, że częstość rozpoznawania HCC u osób powyższej 65. roku życia zakażonych HCV zwiększyła się dwukrotnie w ostatnich latach w USA i Europie [5, 6].

Zespół metaboliczny

Uważa się, że skala występowania MS zaczyna przybierać rozmiary epidemii. Według IDF ok. 25% ludzi na świecie cierpi obecnie na to schorzenie. Szacuje się, że podana liczba będzie sukcesywnie wzrastać [2]. W Polsce liczba osób obciążonych MS oceniana w badaniach NATPOL PLUS oraz WOBASH oscyluje wokół 20% [7, 8].

Ryzyko rozwoju powikłań schorzeń układu sercowo-naczyniowego i zgonu z powyższych przyczyn jest zwiększone o 78% u osób z MS w stosunku do osób bez tego zespołu. Po uwzględnieniu poszczególnych czynników ryzyka, jak również u chorych nieobciążonych jednostkami kardiologicznymi wciąż jest ono podwyższone i wynosi odpowiednio o 54% i 49% więcej niż u osób bez MS [9].

Podobnie jak w przypadku zakażeń HCV, częstość występowania klinicznych manifestacji oraz następstw zdrowotnych będących skutkiem MS zwiększa się odpowiednio do wieku pacjentów i osiąga szczyt w wieku 60–75 lat [10]. Należy wyraźnie podkreślić, że obie jed-

TABELA 1. Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego wg IDF oraz NCEP-ATP III (2005 r.) [2, 3]

Parametry	NCEP-ATP III z 2001 r. z modyfikacją z 2005 r.	IDF z 2005 r.
bezwzględnie wymagane	3 kryteria z 5	otyłość brzuszna* (*vide* obwód talii) + 2 kryteria z 4
obwód talii	⩾ 88 cm u kobiet ⩾ 102 cm u mężczyzn	⩾ 80 cm u kobiet ⩾ 94 cm u mężczyzn
stężenie glukozy na czczo	⩾ 100 mg/dl lub leczenie hipoglikemizujące	⩾ 100 mg/dl lub leczenie hipoglikemizujące
ciśnienie tętnicze	⩾ 130 mm Hg skurczowe lub ⩾ 85 mm Hg rozkurczowe lub terapia hipotensyjna	⩾ 130 mm Hg skurczowe lub ⩾ 85 mm Hg rozkurczowe lub terapia hipotensyjna
trójglicerydy	⩾ 150 mg/dl lub terapia hipertrójglicerydemii	⩾ 150 mg/dl lub terapia hipertrójglicerydemii
frakcja HDL cholesterolu	< 40 mg/dl u mężczyzn < 50 mg/dl u kobiet lub odpowiednia terapia	< 40 mg/dl u mężczyzn < 50 mg/dl u kobiet lub odpowiednia terapia

**Inaczej definiowana w zależności od pochodzenia etnicznego, powyższe dane odnoszą się do Europejczyków.*

nostki chorobowe dotyczą podobnej populacji pacjentów, u których dochodzi do negatywnej koincydencji obu schorzeń wpływających na kondycję zdrowotną. Tym samym rodzi się złożony problem kliniczny, społeczny i finansowy, dotyczący przede wszystkim krajów rozwiniętych i ich starzejących się społeczeństw.

POZAWĄTROBOWE MANIFESTACJE ZAKAŻENIA *HEPATITIS C VIRUS*

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C jest chorobą infekcyjną o jasno określonym przebiegu klinicznym i zdefiniowanych konsekwencjach zdrowotnych. Do tych ostatnich zalicza się: marskość wątroby (powikłana krwotokami z żylaków przełyku, HCC, niewydolność wątroby) oraz manifestacje pozawątrobowe zakażenia HCV w postaci krioglobulinemii mieszanej, uszkodzenia nerek i zespołu nerczycowego, zapalenia naczyń, zapalenia tarczycy, zapalenia stawów, porfirii późnej skórnej, zaburzeń metabolicznych.

Te ostatnie mają coraz większy wpływ na rokowanie pacjentów z infekcją HCV oraz pośrednio, poprzez swoje komplikacje, na długość ich życia.

ZABURZENIA METABOLICZNE W PRZEBIEGU PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Wątroba odgrywa podstawową rolę w przebiegu większości szlaków metabolicznych, m.in. w utrzymaniu prawidłowej gospodarki tłuszczowej oraz węglowodanowej organizmu. Do zaburzeń metabolicznych powodowanych poprzez interferencję HCV z poszczególnymi etapami powyższych szlaków należą zmiany w profilu lipidowym, indukowanie zjawiska stłuszczenia wątroby, insulinooporność (*insulin resistance* – IR), cukrzyca typu 2 (*type 2 diabetes mellitus* – T2DM), nieprawidłowa glikemia na czczo, upośledzona tolerancja glukozy, a w konsekwencji również zjawiska aterogenne.

Zaburzenia lipidowe

Dyslipidemia w przebiegu infekcji HCV powstaje w mechanizmie zaburzeń β-oksydacji mitochondrialnej, dystrybucji lipoprotein skutkującej hipobetalipoproteinemią oraz nasilenia lipogenezy. Konsekwencją tych nieprawidłowości jest obniżenie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (*sustained virological response* – SVR) po zastosowaniu terapii przyczynowej [11, 12]. U pacjentów z PZW typu C dochodzi do stłuszczenia wątroby (niezależnie od wpływów środowiskowych), szczególnie nasilonego w przypadku zakażenia genotypem 3 HCV. Również u tych pacjentów obserwuje się zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej trzewnej, objawiające się fenotypowo jako otyłość brzuszna [13, 14].

Pomimo że związek HCV i MS jest bezsporny, należy zauważyć, że istnieją między nimi pewne różnice. Profil lipidowy charakteryzujący MS wiąże się z wysokim poziomem cholesterolu całkowitego oraz trójglicerydów (TG), podczas gdy w przypadku infekcji HCV korelacja jest odwrotna [15].

Interesujący jest fakt, że stłuszczenie wątroby w przebiegu zakażenia wirusowego (HCV) różni się od stłuszczenia wątroby w przebiegu zaburzeń metabolicznych. W przeciwieństwie do stłuszczenia metabolicznego, to pierwsze nie wpływa na progresję włóknienia narządu ani na pogorszenie odpowiedzi terapeutycznej w trakcie leczenia interferonem α (IFN-α) [15, 16].

Zaburzenia węglowodanowe

W ostatnich latach opublikowano wiele prac potwierdzających istnienie związku pomiędzy HCV a IR i T2DM [17, 18].

Istnieją dwa główne mechanizmy zaburzeń gospodarki węglowodanowej w przebiegu PZW typu C: narastanie obwodowej IR oraz wzrost endogennej produkcji glukozy w wątrobie. Insulinooporność jest wynikiem działania zarówno bezpośredniego, jak i pośredniego wirusa na szlaki metabolizmu glukozy. Pierwsze wiąże się ze specyfiką białek strukturalnych i replikacyjnych HCV (NS3 i NS5A), które oddziałują na szlak sygnałowy insuliny w zakresie zmian aktywności białek regulatorowych. Wśród nich największe znaczenie mają czynniki supresyjne z rodziny SOCS (*suppressors of cytokine signalling*). Aktywacja SOCS powoduje degradację substratów receptora insulinowego, a tym samym osłabia działanie insuliny na komórki. Pośredni wpływ HCV na wzrost IR jest związany z indukcją stanu zapalnego poprzez aktywację cytokin prozapalnych (m.in. IL-6, IL-18, TNF-α) i innych mediatorów, których udział wciąż jest przedmiotem badań. U pacjentów z PZW typu C obserwuje się ponadto zwiększenie glukoneogenezy, co wiąże się z aktywacją białka PP2A (*protein phosphatase 2A*).

Podobnie jak w przypadku lipidów, również i tutaj istnieją różnice pomiędzy IR wtórną do infekcji HCV a tą w przebiegu MS. Ponieważ profil tłuszczowy jest korzystniejszy w przypadku PZW typu C, wyidukowana przez wirusa IR nie obejmuje tkanki tłuszczowej i dotyczy tylko miocytów [18, 19].

Insulinooporność i T2DM cechuje znamienny wpływ na progresję choroby wątroby oraz zwiększenie śmiertelności u pacjentów z infekcją HCV poprzez nasilenie włóknienia wątroby, promowanie replikacji wirusa, utrudnienie osiągania SVR oraz sprzyjanie rozwojowi HCC [18]. Czynnikiem ryzyka rozwoju IR

i cukrzycy w przebiegu PZW typu C jest wysoka wiremia. Po eradykacji wirusa obserwowano zmniejszenie stężenia glukozy w badaniach kontrolnych [20, 21].

Związek pomiędzy HCV a T2DM jest dwukierunkowy. Z jednej strony PWZ typu C może powodować IR i w konsekwencji T2DM, natomiast z drugiej T2DM sprzyja progresji choroby wątroby, co prowadzi do jej niewydolności i HCC.

NASTĘPSTWA ZESPOŁU METABOLICZNEGO WTÓRNEGO DO ZAKAŻENIA *HEPATITIS C VIRUS*

Choroby sercowo-naczyniowe

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C powoduje rozwój miażdżycy w różnych mechanizmach, a tym samym pośrednio przyczynia się do wzrostu zachorowań na choroby układu sercowo-naczyniowego. Udział HCV przejawia się aktywacją cytokin prozapalnych, wytwarzaniem wolnych rodników, stłuszczeniem i postępem włóknienia wątroby, zaburzeniami metabolicznymi w zakresie gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz odpowiedzi humoralnej [22].

Zakażenie HCV jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju IR, T2DM, nadciśnienia tętniczego oraz niewydolności serca. Zarówno stopień stłuszczenia wątroby, jak i wysoka wiremia wykazują dodatnią korelację z występowaniem oraz nasileniem miażdżycy [23].

Dotyczące tego problemu badanie Younossi nie potwierdziło jednak związku tej infekcji z chorobą wieńcową lub udarem niedokrwiennym [24]. W wielu innych badaniach wykazano, że ten związek istnieje w odniesieniu do samego udaru niedokrwiennego wtórnego do miażdżycy tętnic szyjnych [22, 25].

We włoskim badaniu stwierdzono związek pomiędzy zaburzeniami metabolicznymi w przebiegu infekcji HCV a wzrostem masy lewej komory serca. Obraz był podobny do tego, który obserwuje się w przewlekłym nadciśnieniu tętniczym [26].

RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY

Pierwotny rak wątroby, odpowiadający za ok. 600 tysięcy śmiertelnych przypadków rocznie, plasuje się na 6. miejscu wśród najczęstszych nowotworów na świecie, co stanowi trzecią przyczynę zgonów z powodów onkologicznych. Co roku diagnozuje się ok. 700 tysięcy nowych przypadków HCC, a zapadalność na ten typ nowotworu w krajach rozwijających się stale wzrasta [27, 28].

Do czynników ryzyka rozwoju HCC należą przede wszystkim zakażenia wirusami hepatotropowymi HBV (odpowiadającymi za ok. 50% przypadków HCC) oraz HCV, w dalszej kolejności niealkoholowe stłuszczenie wątroby, marskość wątroby o każdej etiologii (w szczególności poalkoholowej), T2DM, choroby autoimmunologiczne, choroby metaboliczne oraz aflatoksyny [28, 29].

W ostatnich latach przeprowadzono szereg badań naukowych, w których wykazano ścisły związek i dodatnią korelację między MS a rozwojem HCC [30]. W badaniach Veldta przeprowadzonych u pacjentów z PZW typu C i zaawansowanym włóknieniem stwierdzono istotnie częstsze występowanie HCC w ciągu 5 lat obserwacji u chorych na cukrzycę w porównaniu z osobami bez tego schorzenia (11,4% *vs* 5,0%; $p = 0{,}013$).

W japońskim badaniu zaobserwowano dodatnią korelację pomiędzy IR a zwiększonym stężeniem α-fetoproteiny u pacjentów z PZW typu C [31].

ZALEŻNOŚCI TERAPEUTYCZNE

Nasilenie IR, obok genotypu HCV i stopnia włóknienia wątroby, jest najważniejszym czynnikiem złej prognozy co do uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (*sustained virological respond* – SVR) w terapiach opartych na interferonie pegylowanym w skojarzeniu z rybawiryną (Peg-INF + RBV).

W grupie osób z prawidłowym HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*) (< 2) SVR osiągana jest u ok. 60% pacjentów *vs* u 20% pacjentów z HOMA-IR > 4.

Skuteczne leczenie przeciwwirusowe, czyli uzyskanie SVR24 definiowanego jako negatywizacja HCV-RNA w teście RT-PCR w ciągu 24 tygodni po zakończeniu leczenia, powoduje zmniejszenie wartości HOMA-IR i poziomu glikemii na czczo, poprawę profilu lipidowego oraz prawdopodobnie zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań związanych z MS.

Ponieważ zaburzenia gospodarki węglowodanowej obserwowane w przebiegu infekcji HCV mają niekorzystny wpływ na osiągnięcie SVR, wydaje się, że równoległe wprowadzenie do terapii leków przeciwcukrzycowych powinno się wiązać z lepszą odpowiedzią na leczenie IFN i RBV. Niestety dotychczas nie uzyskano zadowalających wyników w tym zakresie. Wielokrotnie przeprowadzane badania nie wykazały korzystnego wpływu leków przeciwcukrzycowych (metforminy i pioglitazonu) na osiągnięcie SVR [32, 33].

PODSUMOWANIE

Zespół metaboliczny i T2DM występują znamiennie częściej u osób z PZW typu C niż w populacji ogólnej. Populacyjne pozawątrobowe konsekwencje zdrowotne infekcji HCV są przypuszczalnie podobne do konsekwencji innych czynników warunkujących roz-

wój MS, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych i aterogenezy, takich jak nadwaga, brak aktywności fizycznej czy hiperalimentacja.

U pacjentów zakażonych HCV konieczna jest okresowa kontrola stężeń glukozy, profilu lipidowego i masy ciała oraz zainicjowanie działań korygujących nieprawidłowości przed wdrożeniem terapii przyczynowej. U chorych na cukrzycę należy prowadzić systematyczną kontrolę aktywności aminotransferaz i przynajmniej raz wykonać badania w kierunku zakażenia HCV (niezależnie od kontroli aktywności enzymów wątrobowych). Skuteczne leczenie przyczynowe (eradykacyjne) zakażenia HCV umożliwia lepszą kontrolę glikemii, co ogranicza kardio-nefro-diabetologiczne „straty" narządowe oraz zmniejsza częstość występowania HCC i niewydolności wątroby. Terapia przeciwcukrzycowa musi natomiast uwzględniać uważną samokontrolę w trakcie terapii interferonem pegylowanym ze względu na możliwość zmniejszenia się zapotrzebowania na leki lub insulinę w sytuacji eradykacji zakażenia HCV.

PIŚMIENNICTWO

1. WHO, Media Centre, Cardiovascular diseases (CVDs) Fact sheet N°317, Updated January 2015.
2. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2006 International Diabetes Federation – IDF.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005; 112: 2735-52.
4. 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.
5. Bruno S, Savojardo D, Almario PL, Mondelli MU. Critical reappraisal of risk factors for occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus. Hepat Med 2011; 3: 21-8.
6. Kew MC. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and risk factors. J Hepatocell Carcinoma 2014; 1: 115-25.
7. Zdrojewski T, Bandosz P, Szpakowski P i wsp. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. Kardiol Pol 2004; 61 (Supl. IV): IV1-26.
8. Wyrzykowski B, Zdrojewski T, Sygnowska E i wsp. Epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. Kardiol Pol 2005; 63 (Supl. 4): S1-4.
9. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 403-14.
10. Beck-Nielsen H (ed.). The metabolic syndrome. Pharmacology and clinical aspects. 2013.
11. Abenavoli L, Masarone M, Peta V, et al. Insulin resistance and liver steatosis in chronic hepatitis C infection genotype 3. World J Gastroenterol 2014; 20: 15233-40.
12. Sato C, Saito T, Misawa K, et al. Impaired mitochondrial beta-oxidation in patients with chronic hepatitis C: relation with viral load and insulin resistance. BMC Gastroenterology 2013; 13: 112.
13. Hsu CS, Liu CJ, Liu CH, et al. Metabolic profiles in patients with chronic hepatitis C: a case-control study. Hepatol Int 2008; 2: 250-7.
14. Leandro G, Mangia A, Hui J, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. Gastroenterology 2006; 130: 1636-42.
15. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. J Hepatol 2014; 61: S69-78.
16. Negro F. Steatosis and insulin resistance in response to treatment of chronic hepatitis C. J Viral Hepatitis 2012; 19 (Suppl. 1): 42-7.
17. Antonelli A, Ferrari SM, Giuggioli D, et al. Hepatitis C virus infection and type 1 and type 2 diabetes mellitus. World J Diabetes 2014; 5: 586-600.
18. Bose SK, Ray R. Hepatitis C virus infection and insulin resistance. World J Diabetes 2014; 5: 52-8.
19. Bugianesi E, Salamone F, Negro F. The interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter? J Hepatol 2012; 56 Suppl. 1: S56-65.
20. Lőrincz G, Egyed-Zsigmond I. Differences between risk factors and impact on antiviral therapy of insulin resistance in chronic hepatitis B and C patients. Acta Medica Marisiensis 2012; 58: 196-201.
21. Antonelli A, Ferrari SM. Hepatitis C virus infection and type 1 and type 2 diabetes mellitus. World J Diabetes 2014; 5: 586-600.
22. Adinolfi LE. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. World J Gastroenterol 2014; 20: 3410-7.
23. Petta S, Torres D, Fazio G, et al. Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: a prospective study of risk associations. Hepatology 2012; 55: 1317e23.
24. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, et al. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcome. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37: 647-52.
25. Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, et al. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV related steatosis. Atherosclerosis 2012; 221: 496-502.
26. Perticone M, Miceli S, Maio R, et al. Chronic HCV infection increases cardiac left ventricular. J Hepatol 2014; 61: 755-60.
27. Venook AP, Papandreou C, Furuse J, de Guevara LL. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. Oncologist 2010; 15 (Suppl. 4): 5-13.
28. Dhanasekaran R, Limaye A, Cabrera R. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis, and therapeutics. Hepat Med 2012; 4: 19-37.
29. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of HCC: consider the population. J Clin Gastroenterol 2013; 47: S2-6.
30. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, et al. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. Hepatology 2011; 54: 463-71.
31. Taura N. Insuline resistance is associated with elevated serum alphfetoprotein (AFP) levels in patients with chronic hepatitis C, Poster 1021, APASL 2015.
32. Overbeck K, Genné D, Golay A, Negro F. Pioglitazone in chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon-alpha and ribavirin. J Hepatol 2008; 49: 295-8.
33. Sharifi AH, Mohammadi M, Fakharzadeh E, et al. Efficacy of adding metformin to pegylated interferon and ribavirin in treatment naïve patients with chronic hepatitis C. A randomized double-blind controlled trial. Middle East J Dig Dis 2014; 6: 13-7.

 DOI: 10.5114/hepatologia.2015.51774

PRACA POGLĄDOWA

Zakażenie genotypem 3 wirusa zapalenia wątroby typu C – problemy i perspektywy

Genotype 3 hepatitis C virus infection – problems and perspectives

Dorota Zarębska-Michaluk[1]
Katarzyna Paluch[1]
Piotr Stępień[1]
Wiesław Kryczka[1,2]

[1]Klinika Chorób Zakaźnych, Wojewódzki Szpital Zespolony, Kielce
[2]Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

ADRES DO KORESPONDENCJI: Dorota Zarębska-Michaluk, Klinika Chorób Zakaźnych, Wojewódzki Szpital Zespolony, ul. Radiowa 7, 25-317 Kielce, tel.: +48 41 363 71 46, e-mail: dorota1010@tlen.pl

STRESZCZENIE

Szacunkowa liczba chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (PZW typu C) wynosi ok. 160 milionów na świecie. Większość z nich zakażona jest genotypem 1 wirusa zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV), ale w niektórych rejonach powszechne są również zakażenia genotypem 3. W Polsce stanowią one 13,8% ogółu przypadków PZWC. Skuteczność standardowej terapii pegylowanym interferonem α (PEG-INF-α) z rybawiryną (RBV) oceniana łącznie dla genotypu 2 i 3 przekraczała 75% i oba te genotypy traktowano jako „łatwe do leczenia". Dopiero oddzielne analizy efektu terapii u chorych zakażonych genotypem 3 wykazały, że odpowiadają oni na leczenie w znacznie mniejszym odsetku niż pacjenci z genotypem 2. Trudną do leczenia grupę stanowią zwłaszcza chorzy z marskością wątroby, pacjenci bez szybkiej odpowiedzi wirusologicznej i po nieskutecznej terapii przeciwwirusowej. Zastosowanie nowych leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, zarówno w skojarzeniu z PEG-INF-α i rybawiryną, jak i bez, nie spowodowało takiego wzrostu skuteczności terapii jak w przypadku zakażeń innymi genotypami HCV.

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

ABSTRACT

Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the leading causes of liver disease worldwide, affecting more than 160 million people. Most of them are infected with genotype 1 HCV, but infections of genotype 3 are also common in some regions and countries. Prevalence of genotype 3 among Polish patients was assessed at 13.8%. Efficacy of pegylated interferon α and ribavirin treatment, estimated altogether for patients with genotypes 2 and 3, exceeded 75%, so they were called "easy-to-treat". However, separate analysis for patients infected with genotype 3 demonstrated lower effectiveness of the standard therapy, especially in those with liver cirrhosis, patients without rapid virological response and treatment experienced. Direct acting antiviral agents, used with or without pegylated interferon α and ribavirin, dramatically changed the management of HCV infection, but improvement of the treatment efficacy for genotype 3 is not so spectacular as for other genotypes infected patients.

KEY WORDS: chronic hepatitis C, liver cirrhosis, hepatitis C virus, antiviral treatment.

WSTĘP

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C (PZW typu C) wywołane wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) stanowi istotny problem zdrowotny na świecie. Szacuje się, że liczba zakażonych sięga 160 milionów ludzi, co stanowi ok. 2,35% ogółu populacji [1]. Na świecie przeważają zakażenia genotypem 1 wirusa, ale w niektórych rejonach, takich jak Azja Południowo-Wschodnia, Australia, niektóre kraje Europy Zachodniej i Rosja, powszechne są również zakażenia wywołane przez genotyp 3 HCV [2]. Analiza częstości występowania poszczególnych genotypów HCV u pacjentów polskich ośrodków obejmująca lata

2003–2012, przeprowadzona przez Panasiuka i wsp. wykazała, że 79,4% stanowią zakażenia genotypem 1b, a 13,8% – genotypem 3a, drugim co do częstości [3].

GENOTYP 3 HCV – PROBLEMY

Nie taki „dobry"

Zakażenie genotypem 3 (GT3) HCV wiąże się z częstszym występowaniem stłuszczenia wątroby, szybszą progresją włóknienia oraz większym ryzykiem rozwoju raka pierwotnego wątroby (*hepatocellular carcinoma* – HCC) u chorych z marskością [4–11]. Stłuszczenie wątroby opisywane jest aż u 80% chorych z GT3 [4]. W jego patogenezie odgrywają rolę czynniki zależne od wirusa. Bezpośrednie cytopatyczne działanie HCV prowadzi do zaburzeń gospodarki lipidowej, w następstwie czego dochodzi do wewnątrzkomórkowego gromadzenia trójglicerydów [12–15]. Potwierdzeniem tego faktu jest związek stopnia stłuszczenia wątroby z wiremią HCV oraz ustępowanie zmian stłuszczeniowych po skutecznej terapii przeciwwirusowej [16]. Takiej zależności nie obserwuje się w przypadku innych genotypów wirusa. U chorych zakażonych GT1 stłuszczenie jest narządową postacią zespołu metabolicznego i w jego patogenezie uczestniczą czynniki związane z gospodarzem, takie jak otyłość, zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej, a także nadużywanie alkoholu [17].

Zakażenie GT3 HCV stanowi również niezależny predyktor progresji włóknienia wątroby, poza innymi znanymi i uznanymi czynnikami, takimi jak płeć męska, spożycie ponad 30 g alkoholu dziennie, otyłość, insulinooporność i koinfekcja HIV [5, 6, 18, 19]. Szybszy postęp włóknienia wątroby u chorych zakażonych GT3 w porównaniu z innymi genotypami, prowadzący do marskości, potwierdziła metaanaliza danych z 16 badań klinicznych [7].

Wydaje się, że związek pomiędzy GT3 a wyższym ryzykiem rozwoju HCC u chorych z marskością wątroby jest coraz lepiej udokumentowany [11]. Wyniki opublikowane przez badaczy francuskich, którzy przeprowadzili retrospektywną analizę danych chorych z PZW typu C podlegających w latach 1994–2007 badaniom przesiewowym w kierunku HCC, potwierdziły znamiennie wyższe ryzyko rozwoju tego nowotworu u chorych z marskością wątroby w przebiegu zakażenia GT3 [9]. Zbieżne rezultaty uzyskali badacze amerykańscy w toku analizy częstości występowania HCC w latach 2000–2009 w liczącej ponad 110 000 osób kohorcie weteranów wojennych z PZW typu C [10]. Wydaje się, że częstsze niż w przypadku innych genotypów stłuszczenie wątroby oraz szybsza progresja włóknienia oddziałują na efekty leczenia przeciwwirusowego chorych z GT3.

Nie taki „łatwy"

Stosowana od 2000 r. terapia skojarzona pegylowanym interferonem α (PEG-IFN-α) z rybawiryną (RBV) pozwoliła na uzyskanie trwałego efektu wirusologicznego (*sustained virological response* – SVR) u ok. 50% chorych zakażonych GT1 lub GT4 i u ponad 75% chorych zakażonych GT2 lub GT3, co dało podstawę do określania tych ostatnich wspólnym mianem „łatwe do leczenia". Przez długi czas analizowano efekty terapii przeciwwirusowej łącznie dla obu tych genotypów. Przekonanie o dużej skuteczności tak ocenianego schematu skutkowało próbami skrócenia czasu leczenia do 16, 14 czy nawet 12 tygodni, z różnym efektem, który był wypadkową udziału GT2 i GT3 w analizowanych kohortach pacjentów [20–23]. Shiffman i wsp. badali skuteczność terapii przeciwwirusowej w grupie chorych, w której proporcje pacjentów zakażonych GT2 i GT3 były równe. Stwierdzili, że skrócenie czasu terapii znamiennie zmniejszało SVR [22]. Wyniki badań prowadzonych w kohortach pacjentów ze zdecydowaną przewagą GT3 wykazały, że u chorych, którzy uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną (*rapid virological response* – RVR), skrócenie terapii nie powodowało istotnej redukcji jej skuteczności, natomiast u chorych bez RVR wpływało negatywnie na efekt leczenia [23, 24]. Niestety wydłużenie terapii do 48 tygodni u chorych zakażonych GT3 HCV nie zwiększyło szans na SVR, niezależnie od stopnia zaawansowania włóknienia wątroby [25–27]. Nie powiodły się też próby poprawy efektu terapii poprzez zastosowanie większej niż standardowa (800 mg) dawki RBV [28].

Opublikowana przez Andriulli i wsp. w 2008 r. metaanaliza danych z 8 badań klinicznych, w których leczono przeciwwirusowo PEG-IFN-α z RBV ponad 3200 pacjentów zakażonych GT2 i GT3 HCV, zdecydowanie potwierdziła odrębność obu genotypów i wykazała znamienną różnicę w odpowiedzi wirusologicznej na niekorzyść GT3. Najsilniejszym predyktorem skutecznej terapii okazała się szybka odpowiedź wirusologiczna. Chorzy z GT3, którzy jej nie uzyskali, odpowiedzieli na leczenie w 46%. Tym samym skuteczność terapii przeciwwirusowej chorych bez RVR okazała się porównywalna ze skutecznością terapii standardowej pacjentów zakażonych GT1 i GT4 [29].

Eksplorując rozbieżności w efekcie terapii chorych zakażonych GT2 i GT3, badacze kanadyjscy przeprowadzili analizę odpowiedzi wirusologicznej w kohorcie 180 osób z PZW typu C, w której 60% stanowili pacjenci zakażeni GT3 – SVR24 wyniósł odpowiednio 70% dla chorych z GT3 i 81% dla chorych z GT2. Znamienne statystycznie różnice wystąpiły u chorych z marskością wątroby – SVR uzyskano zaledwie u 17%

pacjentów z GT3, podczas gdy dla GT2 odsetek ten wyniósł 78% [30].

Chorzy z PZW typu C zakażeni GT2 i GT3 to zupełnie różni pacjenci i oba genotypy nie powinny być rozpatrywane łącznie w aspekcie skuteczności terapii przeciwwirusowej. Ale nawet w obrębie GT3 chorzy odmiennie reagują na leczenie; dramatyczne różnice w efekcie terapii pacjentów z niewielkim włóknieniem wątroby i RVR w porównaniu z chorymi z marskością wątroby bez RVR absolutnie nie pozwalają na nazwanie tych ostatnich „łatwymi do leczenia".

Jedna z ostatnio postawionych hipotez sugeruje, że być może przyczyną gorszej odpowiedzi wirusologicznej chorych zakażonych GT3 HCV z zaawansowanym włóknieniem jest możliwość przetrwania wirusa w tkance łącznej wątroby [31].

GENOTYP 3 HCV – PERSPEKTYWY

Rejestracja w 2011 r. pierwszych leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (*direct acting antivirals* – DAA) – telaprewiru (TVR) i boceprewiru (BOC), inhibitorów proteazy I generacji – stanowiła przełom w leczeniu chorych z PZW typu C. Skojarzenie tych leków z PEG-INF-α i RBV zwiększyło skuteczność terapii, niestety tylko w przypadku pacjentów z GT1. U chorych zakażonych pozostałymi genotypami HCV, w tym GT3, nadal zalecano stosowanie terapii dwulekowej z dotychczasową skutecznością, ponieważ nie wykazano u nich istotnego wzrostu SVR po dołączeniu TVR lub BOC [32, 33].

Nowe nadzieje na wyższą efektywność terapii, również dla chorych zakażonych GT3 HCV, przyniosło pojawienie się kolejnych leków DAA, kojarzonych z PEG-IFN-α i RBV. W badaniu TMC435-C202 wykazano jednak, że inhibitor proteazy II generacji, symeprewir (SMV), mimo potencjalnego działania pangenotypowego *in vitro*, w terapii chorych zakażonych GT3 ma ograniczoną skuteczność [34]. Daklataswir, inhibitor NS5A, stosowany w badaniu COMMAND w skojarzeniu z PEG-IFN-α i RBV, umożliwił uzyskanie SVR u 74% chorych zakażonych GT3 bez marskości (odsetek porównywalny z wynikiem terapii dwulekowej) i zaledwie u 45% z marskością wątroby [35].

Oczekiwania odnośnie do zwiększenia skuteczności leczenia przeciwwirusowego pacjentów z GT3 HCV spełnił po części sofosbuwir (SOF) – inhibitor polimerazy NS5B. W badaniach ELECTRON i PROTON skojarzenie SOF z PEG-IFN-α i RBV u chorych zakażonych GT3 pozwoliło na uzyskanie SVR odpowiednio u 100% i 92% pacjentów bez marskości wątroby dotychczas nieleczonych [36, 37]. U chorych z GT3 po uprzednim niepowodzeniu terapii skuteczność tego schematu w badaniu LONESTAR-2 wyniosła 83%, zarówno u pacjentów z marskością, jak i bez niej [38].

Kolejnym kamieniem milowym w terapii przeciwwirusowej chorych z PZW typu C było wprowadzenie schematów bezinterferonowych, co dało szansę na mniejszą częstość występowania działań niepożądanych leczenia, a co za tym idzie – mniejszy odsetek przerywania terapii i poprawę jej komfortu. Sofosbuwir w skojarzeniu z RBV stosowany przez 12 tygodni u chorych zakażonych GT3, dotychczas nieleczonych i bez marskości wątroby, okazał się skuteczny w 68% przypadków, ale u pacjentów z marskością zaledwie w 21% przypadków [39]. Wydłużenie leczenia do 24 tygodni spowodowało wzrost odsetka SVR do 93%, niezależnie od zaawansowania włóknienia wątroby [40]. W badaniu FUSION SVR12 po trwającym 12 tygodni leczeniu SOF/RBV chorych zakażonych GT3 po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia PEG-IFN-α i RBV wyniósł tylko 30%, w tym 37% u chorych bez marskości i zaledwie 19% u chorych z marskością wątroby, co jest wynikiem mocno rozczarowującym. Próba wydłużenia terapii do 16 tygodni skutkowała wzrostem SVR12 do 62% [39]. Dopiero wydłużenie czasu terapii do 24 tygodni, oceniane w badaniu VALENCE u chorych wcześniej leczonych nieskutecznie, spowodowało wzrost SVR12 do 79%, w tym 87% u chorych bez marskości i 62% u chorych z marskością wątroby. Zdecydowanie lepsze efekty uzyskano u pacjentów zakażonych GT2 – SVR12 u chorych leczonych po raz pierwszy wyniósł 97%, po uprzednim niepowodzeniu terapii 90%, w tym 94% u chorych bez marskości i 78% u chorych z marskością wątroby, co jest kolejnym potwierdzeniem faktu, że łączne analizowanie tych genotypów, również w przypadku schematów bezinterferonowych, jest nieuzasadnione [40].

Wyniki badań klinicznych stały się podstawą rekomendacji europejskich i amerykańskich, zgodnie z którymi zalecanym schematem leczenia dla chorych zakażonych GT3, zarówno dotychczas nieleczonych, jak i poddanych ponownej terapii, jest SOF z RBV przez 24 tygodnie lub alternatywnie SOF z RBV i PEG-INF-α przez 12 tygodni [32, 41]. Stosowanie terapii dwulekowej PEG-INF-α z RBV jest akceptowalne jedynie w przypadku braku dostępności DAA [32].

Oczekuje się, że kolejne rekomendacje uwzględnią zachęcające efekty, które uzyskano przy zastosowaniu w terapii chorych zakażonych GT3 HCV skojarzenia kilku leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym. Skuteczność 12-tygodniowej terapii inhibitorem NS5A ledipaswirem (LDV) w skojarzeniu z SOF u chorych GT3 oceniano w badaniu ELECTRON-2. Istotnie wyższy SVR12 uzyskano w grupie otrzymującej RBV w porównaniu z chorymi leczonymi tylko LDV-SOF, SVR12 wyniósł odpowiednio 100% *vs* 63%

[42]. W badaniu AI444-040 wykazano 100-procentową skuteczność 24-tygodniowej terapii inhibitorem NS5A daklataswirem (DCV) w połączeniu z SOF z RBV lub bez niej, jednak entuzjazm ograniczał fakt, że analiza dotyczyła zaledwie 11 chorych zakażonych GT3 HCV [43]. Zdecydowanie większa grupa pacjentów została poddana terapii DCV i SOF w badaniu ALLY-3. Chorzy dotychczas nieleczeni uzyskali SVR12 na poziomie 90%, podczas gdy w grupie pacjentów po nieskutecznej terapii wyniósł on 86%. Niestety nadal zaznacza się różnica w odpowiedzi wirusologicznej pomiędzy chorymi GT3 z marskością wątroby i bez niej, odsetek SVR12 uzyskało odpowiednio 63% *vs* 96% w obu grupach [44].

Obiecujące wyniki osiągnięto również w badaniach klinicznych z alisporiwirem, inhibitorem cyklofiliny o działaniu pangenotypowym, stosowanym zarówno w skojarzeniu z terapią standardową, jak i bez niej [45, 46].

Ze względu na daleką od oczekiwań skuteczność aktualnie dostępnych schematów dla chorych zakażonych GT3, trwają poszukiwania możliwości ponownej terapii pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, w tym SOF i RBV. W badaniu w codziennej praktyce klinicznej obejmującym 73 pacjentów skuteczniejszy okazał się schemat SOF z PEG-IFN-α z RBV stosowany przez 12 tygodni w porównaniu z 24-tygodniowym leczeniem SOF z RBV; SVR12 uzyskano odpowiednio u 91% *vs* 63% pacjentów [47].

NAJTRUDNIEJSZY?

W ciągu ostatnich lat GT3 HCV utracił swój status „łatwego do leczenia", który zyskał niezasłużenie dzięki towarzystwu GT2 w analizach dotyczących efektów terapii standardowej. Najtrudniejszą obecnie do leczenia grupę stanowią chorzy z GT3 z marskością wątroby i po nieskutecznej terapii przeciwwirusowej, którzy dopiero oczekują na swoją szansę. Taką szansę, którą dzięki gwałtownemu rozwojowi nowych schematów terapeutycznych otrzymali pacjenci zakażeni innymi genotypami HCV. Wydaje się, że obecnie w przypadku chorych zakażonych GT3 nadal rację bytu mają schematy zawierające, obok leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, PEG-IFN-α i RBV.

PIŚMIENNICTWO

1. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin Microbiol Infect 2011; 17: 107-15.
2. Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. Liver Int 2011; 31 Suppl 2: 30-60.
3. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, et al. Distribution of HCV genotypes in Poland. Przegl Epidemiol 2013; 67: 99-103.
4. Björnsson E, Angulo P. Hepatitis C and steatosis. Arch Med Res 2007; 38: 621-7.
5. Bochud PY, Cai T, Overbeck K, et al. Swiss Hepatitis C Cohort Study Group. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. J Hepatol 2009; 51: 655-66.
6. Larsen C, Bousquet V, Delarocque-Astagneau E, et al. Hepatitis C virus genotype 3 and the risk of severe liver disease in a large population of drug users in France. J Med Irol 2010; 82: 1647-54.
7. Probst A, Dang T, Bochud M, et al. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression – a systematic review and meta-analysis. J Viral Hepatitis 2011; 18: 745-59.
8. Kim S, Date T, Yokokawa H, et al. Development of HCV genotype 3a cell culture system. Hepatology 2014; 60: 1838-50.
9. Nkontchou G, Ziol M, Aout M, et al. HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. J Viral Hepatol 2011; 18: 516-22.
10. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, et al. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. veterans with HCV. Hepatology 2014; 60: 98-105.
11. Goossens N, Negro F. Is genotype 3 of the hepatitis C virus the new villain? Hepatology 2014; 59: 2403-12.
12. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, et al. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. Gastroenterology 2004; 126: 586-97.
13. Sharma P, Balan V, Hernandez J, et al. Hepatic steatosis in hepatitis C virus genotype 3 infection: does it correlate with body mass index, fibrosis, and HCV risk factors? Dig Dis Sci 2004; 49: 25-9.
14. Leandro G, Mangia A, Hui J, et al. Relationship between steatosis, inflammation and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. Gastroenterology 2006; 130: 1636-42.
15. Asselah T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P, et al. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? Gut 2006; 55: 123-130.
16. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. J Hepatol 2000; 33: 106-15.
17. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guechot J, et al. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. Gut 2005; 54: 1003-8.
18. Thomas DJ, Astemborski J, Rai RM, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral and environmental factors. J Am Med Assoc 2000; 284: 450-6.
19. Doyle JS, Hellard ME, Thompson AJ. The role of viral and host genetics in natural history and treatment of chronic HCV infection. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2012; 26: 413-27.
20. Mangia A, Santoro R, Minerva N, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. N Eng J Med 2005; 352: 2609-17.
21. Mecenate F, Pellicelli AM, Barbaro G, et al. Short versus standard treatment with pegylated interferon alfa-2 plus ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3: the cleo trial. Antivir Ther 2009; 14: 1139-48.
22. Shiffman M, Suter F, Bacon BR, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. N Eng J Med 2005; 357: 124-34.
23. Dalgard O, Bjoro K, Ring-Larsen H, et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. Hepatology 2008; 47: 35-42.

24. von Wagner M, Huber M, Berg T, et al. Interferon alpha-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005; 129: 522-7.
25. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med 2004; 140: 346-55.
26. Shoeb D, Dearden J, Weatherall A, et al. Extended duration therapy with pegylated interferon and ribavirin for patients with genotype 3 hepatitis C and advanced fibrosis: final results from the STEPS trial. J Hepatol 2014; 60: 699-705.
27. Cheinquer H, Shiffman ML, Zeuzem S, et al. The outcome of 24 vs 48 weeks of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin on sustained virologic response rates in patients infected with genotype 2 or 3 hepatitis C virus who do not achieve a rapid viral response: the N-CORE study. Hepatology 2013; 56 (Suppl. 1): 271A.
28. Jacobson IM, Brown RS, Freilich B, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. Hepatology 2007; 46: 971-81.
29. Andriulli A, Mangia A, Iacobellis A, et al. Meta-analysis: the outcome of antiviral therapy in HCV genotype 2 and genotype 3 infected patients with chronic hepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 397-404.
30. Powis J, Peltekian KM, Lee SS, et al. Exploring differences in response to treatment with peginterferon alpha 2a (40kD) and ribavirin in chronic hepatitis C between genotypes 2 and 3. J Viral Hepat 2008; 15: 52-7.
31. Foster G. Why is genotype 3 "difficult to cure"? 8th Paris Hepatitis Conference Jan 2015.
32. EASL recommendations on treatment of hepatitis C2015, Vienna April 2015.
33. Foster GR, Hezode C, Bronowicki JP. Et al. Telaprevir alone or with pegylated interferon and ribavirin reduces HCVRNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. Gastroenterology 2011; 141: 881-9.
34. Lenz O, Vijgen L, Berke JM, et al. Virologic response and characterisation of HCV genotype 2-6 in patients receiving TMC435 monotherapy (study TMC435-C202). J Hepatol 2013; 58: 445-51.
35. Dore GJ, Lawitz E, Hezode C, et al. Daclatasvir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin for 12 or 16 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection: COMMAND GT 2/3 study. J Hepatol 2012; 58 (Suppl. 1): S570-1.
36. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. N Eng Med 2013; 368: 34-44.
37. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, et al. Sofosubvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2 a nd 3 hepatitis C infection: a randomized, double-blind, phase 2 trial. Lancet Infect Dis 2013; 13: 401-8.
38. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. Hepatology 2013; 58 (Suppl. 1): 1380A.
39. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Eng Med 2013; 368: 1867-77.
40. Zeuzem S, Dusheiko G, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. N Engl J Med 2014; 370: 1993-2001.
41. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. AASLD, revised 19 December 2014.
42. Gane EJ, Hyland RH, An D, et al. Sofosbuvir/ledipasvir fixed dose combination is safe and effective in difficult-to-treat populations including genotype-3 patients, decompensated genotype-1 patients, and genotype-1 patients with prior sofosbuvir treatment experience. Program and abstracts of the 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 9-13, 2014; London, England. Abstract O6.
43. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriquez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV Infection. N Eng J Med 2014; 370: 211-21.
44. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-Oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase 3 study. Hepatology 2015; Jan 23 [Epub ahead of print]
45. Flisiak R, Feinman SV, Jablkowski M, et al. The cyclophilin inhibitor Debio 025 combined with PEG IFNalpha2a significantly reduces viral load in treatment-naïve hepatitis C patients. Hepatology 2009; 49: 1460-8.
46. Pawlotsky JM, Sarin SK, Foster G, et al. Alisporivir plus ribavirin is highly effective as interferon-free or interferon-add-on regimen in previously untreated HCV-GT2 or GT-3 patients: SR12 results from VITAL-1 phase 2-b study. J Hepatol 2012; 56 (Suppl. 2): S553.
47. Esteban R, et al. Successful retreatment with sofosbuvir-containing regimens for HCV genotype 2 or 3 infected patients who failed prior sofosbuvir plus ribavirin therapy. Program and abstracts of the 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 9-13, 2014; London, England. Abstract O8.

PRACA POGLĄDOWA

Występowanie i wpływ mutacji wirusa zapalenia wątroby typu C na oporność na leki przeciwwirusowe

Prevalence and influence of hepatitis C virus mutations for resistance to antiviral drugs

Tadeusz W. Łapiński

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny, Białystok

ADRES DO KORESPONDENCJI: Tadeusz W. Łapiński, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, tel./faks: +48 85 741 69 21, e-mail: twlapinski@wp.pl

STRESZCZENIE

Mutacje wirusa zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) są powszechne i bardzo liczne. Leki bezpośrednio działające na wirusy w różny sposób sprzyjają selekcji mutantów. Prawie zawsze powstające mutanty są po leczeniu całkowicie wypierane przez wirusy „dzikie". Obecnie nie obserwuje się występowania wielomiejscowych mutacji prowadzących do powstawania *quasispecies* HCV. Zazwyczaj mutacje dotyczą miejsc aktywności danego leku, NS3/4 proteazy, NS5A czy też NS5B polimerazy. Większość zmutowanych HCV wykazuje całkowitą wrażliwość na leki, jednak niektóre mogą ujawniać ponad 1000-krotną oporność. Obecność zmutowanych wirusów wykazujących oporność na leczenie może istotnie zmniejszyć efektywność terapii. Wykrycie tak zmutowanych wirusów przed leczeniem stanowi istotny sygnał wskazujący na odpowiedni wybór leków. Niestety dotyczy to również najnowszych leków złożonych stosowanych w terapiach bezinterferonowych.

SŁOWA KLUCZOWE: nowe leki przeciwwirusowe, oporność na leczenie.

ABSTRACT

HCV mutations are common and very frequent. Drugs directly antiviral acting in different ways favorable to the selection of mutants, however, almost always resulting mutants are completely displaced by the treatment of "wild" viruses. Currently there is not the formation of multi-site mutations leading to the formation of quasispecies HCV. Typically, the mutations generated are for the activity of a particular drug, the NS3/4 protease, NS5A or NS5B polymerase. Most of the HCV virus mutant shows complete sensitivity to drugs but some may reveal more than 1000-fold resistance. The presence of mutant viruses exhibiting resistance to the treatment can significantly reduce the effectiveness of the therapy. The detection of such mutant viruses prior to treatment constitutes the significant signal appropriate selection drug. Unfortunately, this also applies to travel the combined drugs used in the therapy-free interferon.

KEY WORDS: new antiviral drugs, resistance to treatment.

Replikacja wirusa zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) odbywa się głównie w cytoplazmie hepatocytów, ale możliwa jest również w mononuklearach krwi obwodowej (*peripheral blood mononuclear cells* – PBMC). Genom wirusa zbudowany jest z pojedynczej, liniowej nici RNA składającej się z ok. 9600 nukleotydów. Na matrycowym RNA wirusa syntetyzowana jest lipoproteina, która w wyniku działania sygnalazy i proteaz rozkładana jest na poliproteiny stanowiące białka strukturalne C, E1 i E2 oraz niestrukturalne p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B wirusa. Wszystkie białka strukturalne oraz poliproteina p7 są niezbędne w procesie powstawania wirusa. Białka niestrukturalne odpowiadają głównie za proces jego replikacji. Białka E1, E2 i p7 budują otoczkę. Replikacja RNA wirusa jest bardzo szybka i wiąże się z aktywnością polimerazy RNA zależnej od RNA (RdRp). Różnice w sekwencjach RNA sześciu głównych genotypów HCV sięgają 30–35%. Obok syntezy prawidłowego RNA w okresie namnażania powstają zmienione nici RNA. Powstająca nić RNA charakteryzuje się punktowymi lub wieloogniskowymi zmia-

nami aminokwasów mogącymi prowadzić do syntezy trwale zmienionych wirusów. Dzięki wykorzystaniu specyficznych komórek do namnażania HCV możliwe są badania syntetyzowanych wirusów ze zmienionym RNA [1].

W trakcie replikacji wirusowego genomu może dochodzić do zamiany aminokwasu, jak również jego utraty. Tak zmienione genomy mogą być letalne, co ogranicza dalszą replikację, lub też zdolne do dalszej replikacji i nabywania nowych cech biologicznych. Zasadnicze właściwości biologiczne, takie jak tropizm do wybranych komórek, immunogenność, oporność na leki przeciwwirusowe, są zazwyczaj zachowane w powstających wirusach ze zmienionymi genomami. Część wirusów poprzez interakcje między różnymi, zmienionymi genomami cechującymi się zmianami wieloogniskowymi (*mutant spectrum*) nabywa jednak właściwości znacznie różniące je od pierwowzoru. W taki sposób powstają populacje wirusów zwane *intraquasispecies*. Mogą one mieć negatywne cechy, określane mianem śmiertelnej mutagenezy. *Intraquasispecies* są prekursorem *quasispecies* cechujących się stabilnością, zdolnością replikacji z zachowaniem zmienionego RNA i tym samym różnic antygenowych jak pierwowzór [2] (tab. 1).

Mutanty HCV zazwyczaj w niewielkim stopniu lub zupełnie nie wpływają na oporność terapeutyczną. Ponadto mutanty HCV o częściowej oporności na leki są niszczone przez duże stężenia stosowanych obecnie preparatów przeciwwirusowych. Czasami duża oporność mutanta na leki może jednak spowodować jego przetrwanie i wzrost liczby kopii. W takiej sytuacji najczęściej po zakończonym lub przerwanym leczeniu zmienione wirusy całkowicie zanikają po pewnym czasie od zakończenia terapii. Wiąże się to z wypieraniem ich przez wirusy „dzikie", dominujące nad zmienionymi mutacyjnie wirusami. Sporadycznie zdarzają się mutacje prowadzące do powstania opornych na leczenie „nowych" wirusów o właściwościach *quasispecies*, w tym zdolnych do szybkiej replikacji, jak również konkurencyjnych wobec wirusów „dzikich". Sytuacja taka jest bardzo niebezpieczna, ponieważ zmienia charakter całej populacji wirusów. Oporność na jeden lek może być ponadto krzyżowa w odniesieniu do leków, które mają podobny mechanizm aktywności przeciwwirusowej. Obserwacja i kontrola mutacji HCV jest dziś niezwykle ważna – pozwala podejmować decyzje o zatrzymaniu potencjalnie niebezpiecznych mutacji prowadzących do powstawania *quasispecies*.

OPORNOŚĆ NA INTERFERON α

Regiony RNA kodujące E2 i p7 wyróżniają się szczególnie dużą zmiennością genetyczną. Jest to zaznaczone głównie wobec genomu HVR1 i HVR2 kodującego białko E2. HVR1 występuje na powierzchni wirionu. Presja układu immunologicznego na HVR1 powoduje nieodwracalne zmiany jego sekwencji i powstawanie mutantów. Zmienność regionu HVR1 stwierdza się w wyniku wystąpienia mutacji opornych na interferon α (IFN-α) [3]. Oporność na interferony α może się również pojawić w związku ze zmianami w obrębie genu kodującego NS5A, białka spełniającego liczne funkcje w procesie replikacji. Znajduje się tutaj region IFN-α *sensitivity determining region* (ISDR), w którym wystąpienie zmian może powodować oporność na IFN-α [4]. Liczne działania niepożądane IFN miały decydujący wpływ na poszukiwanie nowych metod terapii przeciwwirusowej. Aktualnie efektem tych działań jest coraz szersze wprowadzanie terapii bezinterferonowych. Jest to ważny powód znacznego zmniejszenia zainteresowania IFN, w tym również wpływem tej cytokiny na powstawanie mutacji opornych na lek.

LEKI DZIAŁAJĄCE BEZPOŚREDNIO PRZECIWWIRUSOWO

Badania nad lekami działającymi bezpośrednio przeciwko wirusowi zapalenia wątroby tupu C (*hepatitis C virus* – HCV) początkowo skupiały się głównie wokół preparatów aktywnych wobec genotypu 1 HCV. Pierwszymi lekami tak działającymi, należącymi do inhibitorów proteazy NS3/NS4 były boceprewir i te-

TABELA 1. Warunki i parametry charakteryzujące *quasispecies* [2]

Określenie	Komentarz, konsekwencja
częstość występowania mutacji podczas replikacji genomu (w odniesieniu do wirusów RNA przyjmuje się 1 mutację na 10^3–10^5 kopii)	biochemiczne zdarzenie występujące niezależnie od sprawności podstawowych i zmutowanych genomów
tempo mutacji w określonym genomie i określonej populacji genomów	względna liczba występujących mutacji do liczby niezmutowanych genomów w określonej populacji genomów
szybkość ewolucji (liczba mutacji w genomie w odniesieniu do funkcji czasu, substytucja danego miejsca w czasie)	różnica między częstością i częstotliwością w odniesieniu do funkcji czasu
spektrum lub „chmura" mutacji (*mutant spectrum*), zespół zmienionych genów wirusowych stanowiących *quasispecies*	wieloogniskowa złożoność budowy decydująca o nowych cechach biologicznych

laprewir. Oba leki wprowadzono w 2011 r. Preparaty te są inhibitorami proteazy NS3/NS4 pierwszej generacji, które mają liczne działania niepożądane. W Stanach Zjednoczonych, jak również w wielu krajach europejskich leki te zostały obecnie wycofane z terapii osób przewlekle zakażonych HCV. Preparaty kolejnej generacji zarejestrowane i stosowane w terapii osób zakażonych HCV, takie jak simeprewir, sofosbuwir i daklataswir, charakteryzują się niewielkimi działaniami niepożądanymi i są wysoce skuteczne. Najbardziej zaawansowane badania nad inhibitorami NS3/NS4 proteazy drugiej generacji dotyczą grazoprewiru (MK-5172) i ACH-2684. Oba preparaty mają budowę makrocykliczną, wykazują wysoką aktywność przeciwwirusową i jednocześnie średniego stopnia barierę genetyczną. Daklataswir jest inhibitorem NS5A. Do tej samej grupy należą takie preparaty, jak ledipaswir (GS-5885), ABT-267 i PPI-668. Wszystkie te leki cechują się średnio wysoką opornością genetyczną i są aktywne głównie wobec genotypu 1 i 4 HCV. Wiele badań wskazuje na prawdopodobieństwo skutecznego działania tych leków w zakażeniach innymi niż 1 i 4 genotypami HCV. Inhibitory NS5A stosowane są często w połączeniu z innymi, działającymi w innych miejscach genomu wirusa inhibitorami jego replikacji. Tego typu połączenia stosowane są w terapiach bezinterferonowych, a ich skuteczność oceniana na podstawie uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (*sustained viral response* – SVR) sięga 95%, a nawet 100%.

Białka NS4 i NS5 są homogennie rozproszone w całej komórce. Inhibitory polimerazy NS5B dzieli się na dwie grupy: analogi nukleozydowe (nukleotydowe) lub nienukleozydowe (nienukleotydowe). Analogi nukleozydowe (nukleotydowe) wiążą się z aktywnymi miejscami polimerazy wirusowej, co hamuje jej aktywność. Najlepiej poznanym lekiem z tej grupy jest sofosbuwir. Jest on aktywny w stosunku do wszystkich genotypów, chociaż jego rejestracja dotyczy genotypów od 1 do 4 HCV. Podobną aktywność ma mericytabina, która jest konkurentem sofosbuwiru. Konkurencję tę jednak przegrywa. W przeciwieństwie do sofosbuwiru skuteczność mericytabiny jest ściśle związana z genotypem IL-28. Wśród zakażonych genotypem 1 zastosowanie sofosbuwiru w terapii 3-lekowej skutkuje 89-procentowym uzyskaniem SVR, a zastosowanie mericytabiny w analogicznej terapii 3-lekowej 57-procentowym uzyskaniem SVR. Leki z tej grupy cechuje wysoka bariera oporności. Do leków nienukleozydowych o średniej aktywności przeciwwirusowej należy dasabuwir (Exviera), będący komponentem leku złożonego Abbvie (3D) (tab. 2).

Wirus zapalenia wątroby typu C cechuje się wysoką replikacją oraz naturalną zmiennością. Wystąpienie zmian w budowie wirusowego RNA zazwyczaj nie ulega korekcie. Sprzyja to powstawaniu mutantów wirusa mogących wykazywać lekooporność. Selekcja mutantów HCV w trakcie stosowania leków działających bezpośrednio przeciwwirusowo (*drugs directly antiviral acting* – DAA), szczególnie w przypadku monoterapii, jest stosunkowo częsta. Ich liczba jest zazwyczaj proporcjonalna do czasu leczenia. Z tego m.in. powodu coraz częściej stosuje się jednocześnie kilka leków przeciwwirusowych, co utrudnia selekcję mutantów, powoduje wystąpienie oporności na leczenie, a w konsekwencji znacznie poprawia skuteczność terapii.

Naturalne mutacje HCV, a następnie ich selekcja w trakcie leczenia przeciwwirusowego to zjawisko częste. Ważne jest jednak zróżnicowanie mutacji na groźne, zmniejszające aktywność terapii, oraz w danym momencie obojętne, niewpływające na skuteczność leczenia przeciwwirusowego.

INHIBITORY NS3/NS4 PROTEAZY

Proteina NS2 uczestniczy w budowie otoczek wirusa, ma właściwości hydrofobowe, ulega glikozylacji w komórce i wiąże się z błoną komórkową. Istnieje silna interakcja pomiędzy NS2 a NS5A. Supresja aktywności NS2 istotnie ogranicza aktywność NS5A [6]. Najważniejsze są jednak zależności pomiędzy NS2 a NS3. Proteina NS2 w połączeniu z NS3 odpowiada za inicjacje replikacji HCV. NS3 ma cechy helikazy. Odpowiada za rozwijanie się nici RNA wirusa w czasie replikacji. NS2/3 proteaza kodowana jest w obrębie C-końcowego fragmentu RNA wirusa, NS2 w pozycjach od 94 do 217, a NS3 od 1 do 181. Proteaza ta ma zdolność „przecinania" w odpowiednich miejscach syntetyzowanej poliproteiny. NS3 ma właściwości enzymu trifosfatazy nukleotydowej (ATP), niezbędnej w procesach replikacji i transkrypcji kwasu rybonukleinowego HCV. Aktywność NS2 i NS3 jest uwarunkowana syntezą i działaniem specyficznej proteazy. Wiedza o miejscach kodowania NS2 i NS3 pozwala na konstruowanie leków skutecznie hamujących replikację wirusa. Najczęściej są to aptamery, krótkie fragmenty DNA, RNA lub peptydy, które wiążą się specyficznie z określoną cząsteczką. Jedne z pierwszych badań nad aptamerami znalazły zastosowanie w poszukiwaniu antykoagulantów, dalszy rozwój wiedzy umożliwił wykorzystanie tych cząsteczek w opracowywaniu leków przeciwko ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności. W odniesieniu do zakażenia HCV dzięki inżynierii genetycznej kwasów nukleinowych zbudowano cząsteczki mogące wyszukiwać specyficzne sekwencje RNA, które można zablokować, przez co uzyskuje się zahamowanie replikacji wirusa. Wyniki badań Gao i wsp. potwierdziły skuteczność zastosowania specyficznych NS2-2 aptamerów hamujących replikację

TABELA 2. Leki działające bezpośrednio przeciwwirusowo stosowane w terapii chorych przewlekle zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C [5]

Klasa	Podklasa	Charakterystyka	Bariera genetyczna	Nazwa
NS3/NS4 inhibitory proteazy	pierwszej generacji	inhibitor dojrzewania białek	niska	boceprewir
		inhibitor liniowy kowalencyjny	średnia	telaprewir
		inhibitor nieliniowy kowalencyjny		simeprewir
		makrocykliczny inhibitor		parytaprewir
				faldaprewir
				asunaprewir
				danoprewir
				waniprewir
	drugiej generacji			grazoprewir
inhibitory NS5A		uszkadzanie domeny I NS5A (hamowanie syntezy RNA wirusa)	średnia	daklataswir
				ledipaswir
				ombitaswir ABT-267
				PPI-668
				elbaswir MK-8742
inhibitory NS5B polimerazy	nukleozydowe (nukleotydowe)	wbudowywanie się do łańcucha RNA nieprawidłowych substratów	wysoka	sofosbuwir
				PSI-352938
				PSI-353661
				mericytabina
				VX-135
	nienukleozydowe (nienukleotydowe)	wiązanie się z powierzchnią enzymu NS5B	niska	dasabuvir ABT-333
				BI207127
				ABT-072
				beklabuwir BMS-791325

HCV [6]. Większość leków przeciwwirusowych działających bezpośrednio przeciwwirusowo i stosowanych w terapii zakażeń HCV to aptamery.

Ferraro i wsp. u 14% pacjentów zakażonych genotypem 1b HCV wykazali przed leczeniem występowanie mutacji w obrębie NS3 w pozycjach V36, F43, T54, I153, R155 i D168. Zmiany te powodują oporność na działanie inhibitorów proteazy. Wśród zakażonych genotypem 1 HCV najczęściej stwierdzano zmienność w odniesieniu do pozycji T54. U chorych z genotypem 2, 3 i 4 obserwowano najczęściej zmiany w pozycji V36, wskazujące na oporność na telaprewir. W badaniach obejmujących chorych zakażonych genotypem 3 HCV u większości wykazano mutację w pozycji D168, wskazującą na oporność na niekowalencyjne inhibitory proteazy NS3. Wyniki tych badań wskazują na celowość oceny obecności mutacji przed terapią inhibitorami NS3/NS4 preteazy, szczególnie w sytuacji monoterapii oraz terapii długotrwałej. Obecność u 14% chorych mutacji powoduje bardzo szybko wzrost izolacji mutantów HCV [7]. Podobne obserwacje przytaczają Paolucci i wsp., którzy wśród osób zakażonych HCV, wcześniej nieleczonych, stwierdzili mutacje w pozycjach V36, T54, V55 i Q80 u 29% chorych zakażonych genotypem 1a oraz w pozycjach V55, Q80 i M175 u 10% zakażonych genotypem 1b [8]. Częstsze występowanie mutacji u chorych zakażonych genotypem 1a w porównaniu z 1b i jednocześnie wiedza, że skuteczność terapii w tej grupie jest mniejsza w porównaniu z osobami zakażonymi genotypem 1b, sugeruje ich niekorzystną rolę w leczeniu. Pojedyncze mutacje HCV w pozycji V36, T54, R155T lub A156S

powodują 3–25-krotne zmniejszenie skuteczności działania telaprewiru, ale mutacje w pozycji A156T/V oraz podwójna mutacja V36M + R155K wpływają na ponad 25-krotne zmniejszenie skuteczności tego leku [9, 10]. W badaniach nad zastosowaniem monoterapii telaprewirem wśród chorych zakażonych genotypem 2 lub 3 HCV wykazano szybką i częstą selekcję mutacji u zakażonych genotypem 3. Obserwowano skuteczność terapii telaprewirem wśród zakażonych genotypem 2 i praktycznie brak skuteczności u chorych z genotypem 3. Rodzaj powstających mutantów wśród pacjentów zakażonych genotypem 3 HCV nie różnił się od tych, które powstają w trakcie terapii chorych z genotypem 1 i powodują oporność na leczenie. Jak ważne w nieskuteczności leczenia jest powstawanie mutacji HCV, może dokumentować praca członków Duńskiej Grupy Hepatologicznej, którzy u 71% chorych nieskutecznie leczonych telaprewirem stwierdzili obecność zmutowanego wirusa [11].

Podobnie jak telaprewir, boceprewir jest lekiem z grupy DAA należącym do pierwszej generacji. Podobnie jak w przypadku telaprewiru, w badaniach nad aktywnością boceprewiru stwierdzono częste występowanie mutacji HCV w czasie leczenia. Pojawiające się mutacje wykazywały wyraźną oporność na lek. Zarówno badania doświadczalne dotyczące aktywności biologicznej, jak i ocena terapii boceprewirem wskazały na wpływ leku na selekcję mutantów w pozycjach kodujących proteazę serynową V36, F43, T54, V55, R155, A156 i V170 [12]. Prawdopodobieństwo wystąpienia form zmutowanych w trakcie terapii boceprewirem jest duże. Kuntzen i wsp. w badaniach przeprowadzonych przed leczeniem wśród chorych zakażonych genotypem 1b oceniają występowanie naturalnych mutacji na 0,3–2,8% [13]. Często mutacje te dotyczą chorych zakażonych genotypem 1b w pozycjach H95, S96, S282, S365, N411, Y448, P495, G554 i D559 oraz genotypem 1a w pozycjach Q41, F43, R109, S138, V170 i S489 i są zupełnie niegroźne, nie mają znaczenia w procesie terapii, jednak część z nich cechuje się opornością na telaprewir i boceprewir [13]. W badaniach Zeminian i wsp. u 18,9% chorych zakażonych genotypem 1a stwierdzono występowanie mutacji wpływających na oporność na terapię, chociaż liczba wszystkich mutacji była znacznie większa [14] (tab. 3).

Zmiany powstałe na skutek mutacji mogą niweczyć działanie DAA w genomie wirusa, czego efektem będzie nieskuteczność terapii. Obecnie największe znaczenie w selekcji mutacji opornych na inhibitory proteazy NS3 przypisuje się zmianom protein w pozycjach V36, T54, R155, A156, D168 i V170 [16]. Wśród chorych zakażonych genotypem 1 substytucja w pozycji R155 i A156 może powodować wystąpienie oporności na wszystkie inhibitory proteazy [17].

Lekiem kolejnej generacji z grupy inhibitorów proteazy NS3/4, cechującym się makrocykliczną budową jest simeprewir. W trakcie terapii simeprewirem (TMC435) często obserwuje się selekcje mutantów w pozycjach D68, Q80 i R155. Są to zmiany występujące w analogicznych pozycjach do opisywanych w trakcie leczenia telaprewirem lub boceprewirem, szczególnie u chorych z genotypem 1a. Wśród chorych zakażonych genotypem 1a stwierdza się selekcje mutantów ze zmianami głównie w pozycjach R155, Q80 i D168A/C/E/H/V, a w przypadku genotypu 1b najczęściej w pozycji D168V. Mutacje te jednak, zdaniem badaczy, tylko w małym stopniu zmniejszają skuteczność stosowanej terapii [18]. Podobne obserwacje poczynili Hayashi i wsp. Zwrócili uwagę, że powstające mutacje nie mają istotnego wpływu na SVR [19]. Należy się jednak liczyć z możliwością ich wystąpienia i niekorzystnym wpływem na terapię. W badaniach Ferraro i wsp. przeprowadzonych wśród 125 Sycylijczyków zakażonych genotypem 1b HCV stwierdzono u 0,8% badanych mutacje w pozycji D168A i u 0,8% D168G. Wykazano jednocześnie, że zarówno wymienione mutacje, jak i zmiany w pozycjach F43, Q80, R155 i A156 zmniejszają skuteczność simeprewiru [7, 20]. Lenz i wsp. opisali bardzo częste (6/10 chorych) występowanie mutacji w trakcie ponownej terapii simeprewirem pacjentów, u których obserwowano nawrót choroby po pierwszym leczeniu (*relapser*). Mutacje obserwowano w pozycjach Q80, R155 i D168 [17]. Częstość występowania mutacji w pozycji Q80 przed leczeniem wśród chorych zakażonych genotypem 1a, wcześniej nieleczonych, zarówno z monoinfekcją, jak i jednocześnie zakażonych HCV i HIV, ocenia się na 19–48% [21, 22]. Ze względu na znaczną oporność wirusa na simeprewir u chorych z mutacją Q80 warto u pacjentów z genotypem 1a kwalifikowanych do tej terapii, szczególnie do ponownej terapii, sprawdzić obecność tej mutacji przed leczeniem [22].

TABELA 3. Miejsca najczęściej występujących mutacji przed leczeniem oraz w trakcie terapii telaprewirem lub boceprewirem, wpływających na oporność na terapię [11, 13–15]

Grupa badana	Genotyp	Pozycja zmian mutacyjnych
przed leczeniem	1a	M28, T54, V55, Q80, Y93, R155, A156
	1b	Q30, L31, H58, Y93, I280
terapia telaprewirem	1a	V36, T54, V55 i Q80
	1b	V36, F43, T54, V55, R155, A156 i V170
terapia boceprewirem	1a	V36, F43, T54, I153, R155, A156, D168
	1b	V36, F43, T54, V55, R155, A156, V170, E176

Budowa HCV wpływa istotnie na częstość występowania mutacji. Wyniki badań Paolucci i wsp. wykazały to w szczególny sposób. Simeprewir stosowany w terapii chorych zakażonych genotypem 1a wpływał na wystąpienie mutacji w pozycjach V36, T54, V55A/I i Q80K/L u 29% pacjentów, a wśród chorych z genotypem 1b w pozycjach V55F, Q80L/N i M175 u 10%. U 3% chorych z genotypem 2 dochodzi do mutacji w pozycji V158, u 13% chorych z genotypem 4 – w pozycji D168E i aż u 100% chorych z genotypem 3 – w pozycji D168Q. Simeprewir ma wskazanie do stosowania w terapii chorych zakażonych genotypem 1 i 4. Wyniki tych badań obrazują duże ryzyko ewentualnego leczenia osób zakażonych genotypem 3 HCV [9].

Parytaprewir (ABT-450) to makrocykliczny inhibitor NS3/4A proteazy aktywny w stosunku do genotypów 1–4 i 6 HCV. Lek jest metabolizowany głównie przez cytochrom P450 (CYP3A). Jego połączenie z rytonawirem umożliwia zmniejszenie dawki i uzyskanie optymalnego farmakologicznie przeciwwirusowego stężenia parytaprewiru we krwi. Ponadto rytonawir ogranicza możliwości niekorzystnego łączenia się parytaprewiru z CYP3A [23]. Parytaprewir wykazuje niską barierę biologiczną. Już w 3. dobie monoterapii dochodzi do wystąpienia mutacji w pozycjach V36, F43, V55, Q80, R155, A156, D168 i V170. Najpoważniejsze z nich to mutacje w pozycjach R155K i D168V w odniesieniu do genotypu 1a oraz D168V genotypu 1b [24]. Z tego też powodu parytaprewir powinien być stosowany w skojarzeniu z innymi DAA.

Grazoprewir (MK-5172) jest makrocyklicznym inhibitorem proteazy o silnym działaniu przeciwwirusowym w stosunku do genotypu 1. Jednorazowa dawka leku zmniejsza wiremię HCV średnio o 3,73 $\log_{10}$ IU/ml. W badaniach II fazy skuteczność leczenia interferonem pegylowanym (PEG-IFN), rybawiryną (RBV) i grazoprewirem sięgała 93%. Lek wykazuje stosunkowo wysoką barierę genetyczną. W porównaniu z simeprewirem jest aktywny wobec mutacji w pozycji R155, A156 i D168 [25] (tab. 4).

Podobną budowę do grazoprewiru ma danoprewir. Jest on makrocyklicznym inhibitorem proteazy HCV aktywnym wobec genotypu 1 i 4. W celu zmniejszenia działań niepożądanych i utrzymania skuteczności przy małej dawce lek podaje się z rytonawirem. Rytonawir jako silny inhibitor CYP3A4 i glikoproteiny wpływa na zmniejszenie metabolizmu danoprewiru. Skuteczność przeciwwirusowa leku znacznie się zmniejsza w przypadku wystąpienia mutacji w pozycji R155 [26]. Często z mutacją w pozycji R155 współwystępuje mutacja S282 regionu NS5B [27], co pogarsza skuteczność terapii przeciwwirusowych. Wśród chorych zakażonych genotypem 1a może dochodzić do mutacji w pozycjach nie tylko R155, lecz także D168 i S282, a w zakażeniu genotypem 1b zazwyczaj tylko w pozycji D168. Danoprewir wykazuje krzyżową oporność na mutacje pojawiające się jako efekt selekcji wirusów w czasie leczenia innymi inhibitorami NS3/4 proteazy [28]. Skuteczność leczenia danoprewirem w połączeniu z mericytabiną (terapia bez interferonu) chorych zakażonych genotypem 1 była zmienna, SVR uzyskano u 64% w przypadku zakażenia genotypem 1b oraz zaledwie 25% w przypadku zakażenia genotypem 1a [29].

Asunaprewir, dość dobrze poznany makrocykliczny inhibitor NS3/4 proteazy, jest skuteczny w stosunku do genotypu 1 i 4 HCV. W połączeniu z IFN-PEG i RBV jego skuteczność w leczeniu chorych zakażonych genotypem 1 sięga 92% [30]. W badaniach nad skutecznością asunaprewiru wobec mutantów R155, V36/R155, A156 i D168 wykazano, że lek jest wprawdzie bardziej aktywny w porównaniu z telaprewirem, jednak w przypadku chorych z typowymi mutacjami, takimi samymi jak w przebiegu terapii telaprewirem, zmniejsza się jego skuteczność [31]. Stwierdzono ponadto, że asunaprewir jako inhibitor makrocykliczny może wchodzić w reakcję z aspargininą podstawianą w trakcie mutacji w pozycji D168A, która zmniejsza jego aktywność. Wiele danych wskazuje na słabą biologiczną barierę tego leku [32].

INHIBITORY NS5A

Leki z grupy inhibitorów NS5A mają wysoki potencjał przeciwwirusowy [33]. Z tego też powodu zainteresowanie inhibitorami NS5A jest duże, a najlepszym tego przejawem są badania nad kojarzeniem tych leków z innymi grupami preparatów działających bezpośrednio przeciwwirusowo. Często takie preparaty stosowane są w nowych terapiach bezinterferonowych. McPhee i wsp. badali skuteczność asunaprewiru (inhibitor proteazy NS3) oraz daklataswiru (inhibitor NS5A) z IFN-PEG i RBV lub bez w ponownej tera-

TABELA 4. Aktywność grazoprewiru i simeprewiru wobec wybranych mutacji wirusa zapalenia wątroby typu C [25]

Lek	Potencjalna oporność (IC_{50}) [nM]					
	R155Q	R155K	A156S	A156T	D168A	D168V
simeprewir	17	40	0,21	4,5	6,2	34
grazoprewir	1,4	2,1	0,24	1,6	2,4	7,5

pii chorych z genotypem 1a. W trakcie leczenia tylko asunaprewirem i daklataswirem u 6 chorych wystąpił przełom wirusologiczny związany z pojawieniem się mutacji HCV. Mutacje dotyczyły zmian w obrębie NS5A w pozycjach Q30, L31 i Y93, jak również w białkach NS3 proteazy w pozycjach R155 i D168. Podobnych sytuacji nie obserwowano wśród pacjentów leczonych z PEG-IFN i RBV. Bardzo istotny jest fakt, że po terapii nastąpiło wyparcie przez wirusa „dzikiego" mutacji związanych z aktywnością asunaprewiru, a jednocześnie utrzymywanie się w ciągu 48 tygodni mutacji związanych z daklataswirem. Wynik tych badań jednoznacznie świadczy o możliwości selekcji przez inhibitory NS5A silnych biologicznie i niebezpiecznych mutantów. Taki stan może być pierwszym krokiem do syntezy *quasispecies* wirusa [34].

Badania przeprowadzone przez Wonga i wsp. potwierdzają niebezpieczeństwo powstawania mutantów w trakcie terapii daklataswirem lub preparatami o podobnym mechanizmie działania. Najczęściej dochodzi do selekcji mutantów M28, Q30, L31 i Y93, których oporność na stosowane leki sięga nawet 30% [35]. Wang i wsp. w badaniach doświadczalnych wykazali bardzo częste i wczesne, bo już po 3 dniach leczenia, pojawianie się mutacji w białkach NS5A w trakcie terapii daklataswirem. Najbardziej istotne były mutacje w pozycjach L31 i Y93. Stwierdzono jednak, że pojedyncze mutacje nie są zbyt groźne, jednak jednoczesne pojawienie się zmian w obu pozycjach (L31V i Y93C/H) zdecydowanie wpływa na zmniejszenie skuteczności leczenia. Dotyczy to chorych z genotypem 1a i 1b, jednak przede wszystkim jest zagrożeniem dla chorych z genotypem 1a [36]. Wyniki badań Poveda i wsp., wskazujące na selekcję mutacji HCV u chorych leczonych daklataswirem w pozycji L31 i Y93 u 6–12% pacjentów, potwierdzają ich niekorzystne znaczenie w ocenie klinicznej aktywności leku [22]. Nie tylko wśród chorych z genotypem 1 stwierdzono mutacje w trakcie leczenia daklataswirem. Badania Plaza i wsp. przeprowadzone u chorych zakażonych HCV i HIV leczonych daklataswirem potwierdziły pojawienie się mutantów L31M + Y93H u 7% chorych ze współwystępowaniem HIV i genotypem 1b oraz aż u 13% z genotypem 4. Zastanawiający jest jednak fakt, że wśród chorych z wykrywalnymi mutacjami nie obserwowano gorszej odpowiedzi na terapię. Autorzy uważają, że zakażenie HIV nie przyczynia się również do zwiększenia częstości selekcji mutacji [37].

Preparatem z grupy inhibitorów NS5A porównywalnym z daklataswirem jest ledipaswir. Lek wpływa na selekcję mutantów HCV podobnie jak daklataswir, powodując zmiany w pozycjach Q30 i L31 w odniesieniu do genotypu 1b i w pozycji Y93 w genotypie 1a. W przypadku wykrywalnych przed leczeniem mutacji ze zmianami w pozycji Q30 lub L31, w ciągu pierwszych 4 dni terapii dochodzi do wystąpienia 100–1000-krotnej oporności takich wirusów na ledipaswir. Co gorsza, pojawienie się dodatkowych mutacji w genotypie 1a w pozycji M28, H58 oraz w genotypie 1b w pozycji A92 i Y93 wpływa na ponad 1000-krotną oporność takich wirusów na lek [35, 38].

Należący do inhibitorów NS5A elbaswir w badaniach klinicznych ma podobny profil skuteczności i oporności biologicznej jak daklataswir i ledipaswir [39].

Najnowsze badania z wykorzystaniem w terapii nowego preparatu GSK-2236805 będącego inhibitorem NS5A wskazują na uzyskanie leku wykazującego niewielką selekcję mutacji w pozycji L31 i Y93H oraz brak ich wpływu na skuteczność terapii [40].

Ombitaswir jest aktywnym inhibitorem NS5A, działającym w stosunku do wszystkich (od 1 do 6) genotypów HCV [41]. Monoterapia tym lekiem chorych zakażonych genotypem 1 HCV wpływa na szybką, bo już po 48 godzinach leczenia, selekcję mutantów proteiny NS5A w pozycjach L28, Q30, L31, P58 i Y93. Największą oporność wykazywały mutacje w pozycji Y93C/H/N/S u chorych zakażonych genotypem 1a oraz M28T w odniesieniu do genotypu 3a. Wyniki badań wskazują, że zastosowanie nawet bardzo dużych dawek ombitaswiru nie gwarantuje pełnej eliminacji niektórych z powstających mutantów [42].

INHIBITORY NS5B POLIMERAZY

Inhibitory NS5B polimerazy dzieli się na nukleozydowe (nukleotydowe) charakteryzujące się wysoką barierą genetyczną oraz nienukleozydowe (nienukleotydowe) cechujące się niską barierą genetyczną. Nukleozydowe (nukleotydowe) inhibitory polimerazy są aktywne wobec wszystkich genotypów HCV. Są one terminatorami łańcucha RNA wirusa. Nienukleozydowe (nienukleotydowe) inhibitory łączą się w różnych miejscach RNA wirusa i wpływają na zmianę sferyczną jego budowy. Działają w zależności od budowy na różne genotypy HCV w odmienny sposób. Pomimo zazwyczaj wysokiej bariery biologicznej, leczenie inhibitorami NS5B może prowadzić do selekcji mutantów wykazujących zmiany kodowania protein w obrębie jej polimerazy.

Pierwszym zarejestrowanym inhibitorem NS5B polimerazy był analog nukleotydowy sofosbuwir. Skuteczność sofosbuwiru z PEG-IFN i RBV w terapii chorych zakażonych HCV genotypami 1, 2, 3 i 4 wynosi ponad 90%, a ponadto lek jest aktywny w stosunku do genotypu 5 i 6 [43, 44]. Sofosbuwir ma wysoką barierę biologiczną. W różnych badaniach oceniających oporność wirusów na lek najczęściej przedstawiane są pojedyncze przypadki pojawienia się mutacji w pozycji S282T, które mają niewielki wpływ na skuteczność leczenia. Powsta-

jący mutant jest wypierany przez wirusa „dzikiego" po kilku tygodniach od zakończenia terapii [45].

Przed rozpoczęciem badań nad sofosbuwirem prowadzono badania nad mericytabiną (RG-7128), nukleozydowym inhibitorem NS5B. Terapia tym lekiem może powodować selekcję mutanta ze zmianami w pozycji S282, podobnie jak w trakcie leczenia sofosbuwirem. Mutant ma niewielki wpływ na zmniejszenie aktywności leku. Takiej mutacji zazwyczaj nie daje się wyodrębnić wśród chorych nieleczonych. Selekcja mutanta występuje w trakcie terapii. Obserwacja ta wskazuje na słabą aktywność biologiczną takiej mutacji [46]. Tong i wsp., badając występowanie mutacji w trakcie terapii mericytabiną chorych zakażonych HCV genotypem 1, oprócz zmian w pozycji S282, stwierdzili możliwość pojawienia się mutanta ze zmianami w pozycji L159 i L320 częściowo opornego nie tylko na mericytabinę, lecz także na sofosbuwir oraz GS-938 [46, 47]. Wydaje się, że sofosbuwir jest bardziej skuteczny oraz cechuje się większą barierą biologiczną niż mericytabina. Terapia skojarzona mericytabiną i danoprewirem wpływa na selekcję mutacji u ponad 20% pacjentów, głównie w pozycjach Q80K (8%), T54S (7%), V55A (2%), V36M (1%), Q80R (1%), R155K (1%) i D168E (1%) [47]. Wszystkie zmiany lokalizują się jednak w proteinach NS3/4 proteazy.

Zastosowanie nukleotydowych inhibitorów polimerazy PSI-352938 oraz PSI-353661 może wpływać na selekcję mutantów w pozycji S15, R222, C223, L320 oraz V321. Wykrycie tych mutacji jest możliwe dzięki procesom sekwencjonowania regionu NS5B. Wymienione inhibitory charakteryzują się wysoką aktywnością przeciwko HCV genotypom od 1 do 4. W badaniach Lam i wsp. wykazano, że najistotniejsza jest zmiana w pozycji C223H, chociaż pojedyncza zmiana jest niewystarczająca dla powstania oporności na wymienione inhibitory [48, 49]. Badania doświadczalne dotyczące skuteczności PSI-352938 wobec genotypu 2 w trakcie pojawienia się mutacji w pozycji G418 wykazały, że po 16 dniach skuteczność terapii zmniejsza się 3-krotnie, a po 85 dniach – prawie 18-krotnie. Można powiedzieć, że po 3 miesiącach leczenia PSI-352938 jego działanie będzie nieskuteczne u 18% pacjentów z genotypem 2, u których pojawi się mutant G418. Kombinacja minimum trzech zmian S15, C223 i V321 może spowodować ok. 10-procentową oporność na leki. Niezwykle ważną cechą tych leków jest stwierdzenie braku krzyżowej oporności między badanymi preparatami a innymi analogami nukleozydowymi (nukleotydowymi), takimi jak PSI-6130, sofosbuwir (PSI-7977), INX-08189 i IDX-184 [48, 49].

Wyniki badań nad nowym inhibitorem polimerazy NS5B – beklabuwirem – wskazują, że może on aktywnie działać wobec mutantów opornych na daklataswir [50].

LEKI ZŁOŻONE

W celu zwiększenia skuteczności terapii przeciwwirusowych, jak również skrócenia czasu podawania leków podjęto badania nad jednoczesnym zastosowaniem kilku leków bezpośrednio działających przeciwwirusowo. W taki sposób powstają obecnie przeciwwirusowe leki złożone. Ważnym elementem jest łączenie preparatów hamujących w odmiennych miejscach replikację HCV. Jednym z pierwszych takich leków jest preparat firmy AbbVie złożony z parytaprewiru – inhibitora proteazy NS3/NS4 – połączonego z rytonawirem – inhibitora NS5A, ombitaswirem (Viekirax) oraz dazabuwirem – nienukleozydowym inhibitorem polimerazy NS5B (Exviera). Odmienne działanie przeciwwirusowe jednocześnie stosowanych leków istotnie chroni przed pojawieniem się opornych mutacji [51]. Pomimo takich zabezpieczeń pojawiły się jednak mutacje zmniejszające skuteczność leczenia tym preparatem. Najczęściej wiążą się one z pojawianiem się zmian w pozycji D168, Y56, Q30, M28, H58, Y93, S556 i Y561 [52]. Selekcja wymienionych mutacji występuje rzadko, jednak dotyczy chorych wcześniej nieleczonych, jak również pacjentów poddanych ponownej terapii.

Innym preparatem złożonym i zatwierdzonym w leczeniu chorych zakażonych genotypem 1 i 4 HCV jest Harvoni. Liczne badania wskazują, że będzie on również skuteczny w terapii chorych zakażonych genotypem 3 HCV. Lek jest zbudowany z ledipaswiru – inhibitora NS5A – i sofosbuwiru – inhibitora NS5B polimerazy. Leczenie tym preparatem powinno być prowadzone z jednoczesnym podawaniem RBV [33]. W badaniach III fazy nieskuteczność terapii lub wczesne jej przerwanie dotyczyły 37 spośród 440 chorych. U 29 z 37 pacjentów stwierdzono obecność mutacji, w tym u 22 z genotypem 1a i u 7 z genotypem 1b. Mutacje były najczęściej związane ze zmianami w budowie NS5A w pozycjach K24, M28, Q30, L31, S38 i Y93. Zmiany te wpływały na wystąpienie oporności na ledipaswir. Najgroźniejszą w tej grupie była mutacja Y93, występująca w genotypie zarówno 1a, jak i 1b. W odniesieniu do mutacji związanej z NS5B polimerazy obserwowano jedynie w jednym przypadku (II faza badań klinicznych) zmianę w pozycji S282. Ciekawe dane są prezentowane dzięki analizie skuteczności klinicznej Harvoni u pacjentów ze stwierdzonymi mutacjami przed leczeniem. Wykazano, że obecność mutacji zmniejszających ponad 100-krotnie wrażliwość na leki (głównie Y93, Q30 i L31) wpływa na brak osiągnięcia SVR [33, 53, 54].

Mutacje HCV występujące u chorych przed leczeniem lub pojawiające się podczas terapii przeciwwirusowej mogą istotnie wpływać na jej skutecz-

ność. W przeszłości szukaliśmy skutecznych leków przeciwwirusowych dla chorych przewlekle zakażonych HBV. Niestety początkowo nie doceniliśmy problemów związanych z opornością. Dziś nie powinniśmy popełnić podobnego błędu w odniesieniu do pojawiających się oporności na leki stosowane u chorych przewlekle zakażonych HCV.

PIŚMIENNICTWO

1. McWilliam Leitch EC, McLauchlan J. Determining the cellular diversity of hepatitis C virus quasispecies by single-cell viral sequencing. J Virol 2013; 87: 12648-55.
2. Domingo E, Sheldon J, Perales C. Viral quasispecies evolution. Microbiol Mol Biol Rev 2012; 76: 159-216.
3. Domingo E, Gomez J. Quasispecies and its impact on viral hepatitis. Virus Res 2007; 127: 131-50.
4. Kitamura S, Tsuge M, Hatakeyama T, et al. Amino acid substitutions in core and NS5A regions of the HCV genome can predict virological decrease with pegylated interferon plus ribavirin therapy. Antivir Ther 2010; 15: 1087-97.
5. Kim DY, Ahn SH, Han KH. Emerging therapies for hepatitis C. Gut Liver 2014; 8: 471-9.
6. Gao Y, Yu X, Xue B, et al. Inhibition of hepatitis C virus infection by DNA aptamer against NS2 protein. PLoS ONE 2014; 9: e90333.
7. Ferraro D, Urone N, Di Marco V, Craxì A. HCV-1b intra-subtype variability: impact on genetic barrier to protease inhibitors. Infect Genet Evol 2014; 23C: 80-5.
8. Paolucci S, Fiorina L, Piralla A, et al. Naturally occurring mutations to HCV protease inhibitors in treatment-naïve patients. Virol J 2012; 9: 245.
9. Wu S, Kanda T, Nakamoto S, et al. Hepatitis C virus protease inhibitor-resistance mutations: our experience and review. World J Gastroenterol 2013; 19: 8940-8.
10. De Meyer S, Ghys A, Foster GR, et al. Analysis of genotype 2 and 3 hepatitis C virus variants in patients treated with telaprevir demonstrates a consistent resistance profile across genotypes. J Viral Hepat 2013; 20: 395-403.
11. Sølund C, Krarup H, Ramirez S, et al. Nationwide experience of treatment with protease inhibitors in chronic hepatitis C patients in denmark: identification of viral resistance mutations. PLoS One 2014; 9: e113034.
12. Susser S, Welsch C, Wang Y, et al. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus-infected patients. Hepatology 2009; 50: 1709-18.
13. Kuntzen T, Timm J, Berical A, et al. Naturally occurring dominant resistance mutations to hepatitis C virus protease and polymerase inhibitors in treatment-naïve patients. Hepatology 2008; 48: 1769-78.
14. Zeminian LB, Padovani JL, Corvino SM, et al. Variability and resistance mutations in the hepatitis C virus NS3 protease in patients not treated with protease inhibitors. Mem Inst Oswaldo Cruz 2013; 108: 13-7.
15. Peres-da-Silva A, de Almeida AJ, Lampe E. NS5A inhibitor resistance-associated polymorphisms in Brazilian treatment-naive patients infected with genotype 1 hepatitis C virus. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 726-30.
16. Halfon P, Locarnini S. Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. J Hepatol 2011; 55: 192-206.
17. Lenz O, Vijgen L, Lin TI, et al. Analysis of the NS3 region in HCV genotype 1-infected patients treated with 5-day monotherapy of TMC435 in a Phase 1 study. In: 16th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 3–7 October, Nice, France 2009; Poster P-247.
18. Lenz O, de Bruijne J, Vijgen L, et al. Efficacy of re-treatment with TMC435 as combination therapy in hepatitis C virus-infected patients following TMC435 monotherapy. Gastroenterology 2012; 143: 1176-78.
19. Hayashi N, Seto C, Kato M, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. J Gastroenterol 2014; 49: 138-47.
20. Lenz O, Verbinnen T, Lin TI, et al. In vitro resistance profile of the hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitor TMC435. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 1878-87.
21. Ehret R, Neifer S, Walter H, et al. Appearance of NS3 Q80K mutation in HCV genotype 1a mono- or HIV/HCV co-infected patients in a Berlin laboratory. J Int AIDS Soc 2014; 17 (4 Suppl. 3): 19741.
22. Poveda E, Wyles DL, Mena A, et al. Update on hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral agents. Antiviral Res 2014; 108: 181-91.
23. Menon R, Badri P, Wang T, et al. Drug-drug interaction profile of the all-oral anti-hepatitis C virus regimen of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir and dasabuvir. J Hepatol 2015 Jan 31. doi: 10.1016/j.jhep.2015.01.026. [Epub ahead of print]
24. Pilot-Matias T, Tripathi R, Cohen D, et al. In vitro and in vivo antiviral activity and resistance profile of the hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitor ABT-450. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 988-97.
25. Apelian D. Achillion Pharmaceuticals. http://www.informedhorizons.com/hepdart2013.
26. Lim SR, Qin X, Susser S, et al. Virologic escape during danoprevir (ITMN-191/RG7227) monotherapy is hepatitis C virus subtype dependent and associated with R155K substitution. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 271-9.
27. Tong X, Li L, Haines K, Najera I. Identification of the NS5B S282T resistant variant and two novel amino acid substitutions that affect replication capacity in hepatitis C virus-infected patients treated with mericitabine and danoprevir. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 3105-14.
28. De Luca A, Bianco C, Rossetti B. Treatment of HCV infection with the novel NS3/4A protease inhibitors. Curr Opin Pharmacol 2014; 18: 9-17.
29. Gane EJ, Pockros PJ, Zeuzem S, et al. Mericitabine and ritonavir-boosted danoprevir with or without ribavirin in treatment-naive HCV genotype 1 patients: INFORM-SVR study. Liver Int 2014 http://dx.doi.org/10.1111/ liv.12588.
30. Bronowicki JP, Pol S, Thuluvath PJ, et al. Randomized study of asunaprevir plus pegylated interferon-a and ribavirin for previously untreated genotype 1 chronic hepatitis C. Antivir Ther 2013; 18: 885-93.
31. Ali A, Aydin C, Gildemeister R, et al. Evaluating the role of macrocycles in the susceptibility of hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitors to drug resistance. ACS Chem Biol 2013; 8: 1469-78.
32. Soumana DI, Ali A, Schiffer CA. Structural analysis of asunaprevir resistance in HCV NS3/4A protease. ACS Chem Biol 2014; 9: 2485-90.
33. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014; 370: 1483-93.
34. McPhee F, Hernandez D, Yu F, et al. Resistance analysis of hepatitis C virus genotype 1 prior treatment null responders receiving daclatasvir and asunaprevir. Hepatology 2013; 58: 902-11.
35. Wong KA, Worth A, Martin R, et al. Characterization of hepatitis C virus resistance from a multiple-dose clinical trial of the

novel NS5A inhibitor GS-5885. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 6333-40.
36. Wang C, Huang H, Valera L, et al. Hepatitis C virus RNA elimination and development of resistance in replicon cells treated with BMS-790052. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 1350-8.
37. Plaza Z, Soriano V, Vispo E, et al. Prevalence of natural polymorphisms at the HCV NS5A gene associated with resistance to daclatasvir, an NS5A inhibitor. Antivir Ther 2012; 17: 921-6.
38. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2014; 383: 515-23.
39. Nakamoto S, Kanda T, Wu S, et al. Hepatitis C virus NS5A inhibitors and drug resistance mutations. World J Gastroenterol 2014; 20: 2902-12.
40. Kazmierski WM, Maynard A, Duan M, et al. Novel spiroketalpyrrolidine GSK2336805 potently inhibits key hepatitis C virus genotype 1b mutants: from lead to clinical compound. J Med Chem 2014; 57: 2058-73.
41. Stirnimann G. Ombitasvir (ABT-267), a novel NS5A inhibitor for the treatment of hepatitis C. Expert Opin Pharmacother 2014; 15: 2609-22.
42. Krishnan P, Beyer J, Mistry N, et al. In vitro and in vivo antiviral activity and resistance profile of ombitasvir, an inhibitor of HCV NS5A. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 979-87.
43. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. Lancet Infect Dis 2013; 13: 401-8.
44. Asselah T. Sofosbuvir-based interferon-free therapy for patients with HCV infection. J Hepatol 2013; 59: 1342-5.
45. Schneider MD, Sarrazin C. Antiviral therapy of hepatitis C in 2014: do we need resistance testing? Antiviral Res 2014; 105: 64-71.
46. Tong X, Le Pogam S, Li L, et al. In vivo emergence of a novel mutant L159F/L320F in the NS5B polymerase confers low-level resistance to the HCV polymerase inhibitors mericitabine and sofosbuvir. J Infect Dis 2014; 209: 668-75.
47. Le Pogam S, Yan JM, Chhabra M, et al. Characterization of hepatitis C virus (HCV) quasispecies dynamics upon short-term dual therapy with the HCV NS5B nucleoside polymerase inhibitor mericitabine and the NS3/4 protease inhibitor danoprevir. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 5494-502.
48. Lam AM, Espiritu C, Bansal S, et al. Hepatitis C virus nucleotide inhibitors PSI-352938 and PSI-353661 exhibit a novel mechanism of resistance requiring multiple mutations within replicon RNA. J Virol 2011; 85: 12334-42.
49. Lam AM, Espiritu C, Murakami E, et al. Inhibition of hepatitis C virus replicon RNA synthesis by PSI-352938, a cyclic phosphate prodrug of beta-D-2'-deoxy-2'-alpha-fluoro-2'-beta-C-methylguanosine. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 2566-75.
50. Friborg J, Zhou N, Han Z, et al. In vitro assessment of re-treatment options for patients with hepatitis C virus genotype 1b infection resistant to daclatasvir plus asunaprevir. Infect Dis Ther 2014 Dec 17 [Epub ahead of print].
51. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. Gastroenterology 2014; 147: 359-65.
52. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 2014; 370: 1594-603.
53. Kumari R, Nguyen MH. Fixed-dose combination of sofosbuvir and ledipasvir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1. Expert Opin Pharmacother 2015; 16: 739-48.
54. Lawitz EJ, Gruener D, Hill JM, et al. A phase 1, randomized, placebo-controlled, 3-day, dose-ranging study of GS-5885, an NS5A inhibitor, in patients with genotype 1 hepatitis C. J Hepatol 2012; 57: 24-31.

 DOI: 10.5114/hepatologia.2015.51776

PRACA POGLĄDOWA

Nowoczesne terapie marskości wątroby w przebiegu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C

Current therapies in hepatitis C liver cirrhosis

Aleksandra Berkan-Kawińska
Anna Skubała
Anna Piekarska

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

ADRES DO KORESPONDENCJI: Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny, WSSz im. dr. Wł. Biegańskiego, ul. Kniaziewicza 1/5, 91-347 Łódź, tel. +48 42 251 62 65, e-mail: kchzak@csk.umed.lodz.pl

STRESZCZENIE

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) jest istotnym problemem epidemiologicznym na świecie. Wywołuje przewlekłe zapalenie wątroby, a w części przypadków prowadzi do rozwoju marskości tego narządu. Dotychczas najskuteczniejszym sposobem leczenia chorych zakażonych HCV, w tym chorych z wyrównaną marskością wątroby, wydawały się terapia dwulekowa interferonem pegylowanem i rybawiryną oraz terapia trójlekowa złożona z interferonu pegylowanego, rybawiryny i jednego z inhibitorów proteazy. Na przykładzie badań typu *real-life* wykazano jednak, że skuteczność i profil bezpieczeństwa wspomnianych leków u chorych z marskością wątroby, szczególnie doświadczonych pod względem leczenia przeciwwirusowego, różnią się istotnie od przedstawionych w badaniach klinicznych. Odpowiedzią na wady terapii z wykorzystaniem klasycznych inhibitorów proteazy było opracowanie nowych leków o bezpośrednim działaniu antywirusowym (*direct acting antiviral* – DAA). Odznaczają się one prostym schematem dawkowania i wysoką opornością genetyczną, ponadto nie wymagają ograniczeń żywieniowych i nie wchodzą w interakcje z innymi preparatami farmaceutycznymi. Niestety, choć ich wysoka skuteczność i możliwość stosowania w schematach niezawierających interferonu stwarzają ogromne szanse dla pacjentów z marskością wątroby, grupa ta wciąż stanowi często niewielki odsetek badanych populacji.

Celem artykułu jest przegląd i omówienie wyników najnowszych badań klinicznych poświęconych skuteczności i bezpieczeństwu DAA u chorych z marskością wątroby w przebiegu zakażenia HCV.

SŁOWA KLUCZOWE: marskość wątroby, wirusowe zapalenie wątroby typu C, leki o bezpośrednim działaniu antywirusowym, trwała odpowiedź wirusologiczna.

ABSTRACT

Hepatitis C virus (HCV) infection is a major epidemiological issue worldwide. It is the cause of chronic hepatitis and, in some cases, may even lead to liver cirrhosis. To date interferon with ribavirin or interferon with ribavirin and protease inhibitors have been believed to be the most effective treatment schedule in HCV infected population, including patients with compensated liver cirrhosis. However, their efficacy and safety profile observed in "real-life" studies was significantly worse than in clinical trials, especially in treatment-experienced cirrhotic patients. The alternative for treatment with classic protease inhibitors was the development of direct acting antivirals (DAA). The advantages of these drugs include easy dosing, high genetic barrier for antidrug resistance, no food restrictions and no significant drug-drug interactions. Nevertheless, although due to their outstanding efficacy even in interferon-free combinations DAA could be a good treatment alternative in cirrhotic patients, this group comprises a relatively small percentage of the study populations.

The aim of the article was to review and assess the results of the most current clinical trials on DAA effectiveness and safety profile in patients with HCV-related liver cirrhosis.

KEY WORDS: cirrhosis, hepatitis C, direct acting antivirals, sustained virologic response.

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C stanowi istotny problem epidemiologiczny na świecie. Szacuje się, że przewlekle zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) jest nawet 150 milionów osób, a z powodu powikłań zakażenia umiera rocznie 350 000–500 000 chorych. Jedną z konsekwencji przewlekłego zapalenia wątroby typu C jest marskość wątroby, do której rozwoju w ciągu 20 lat od początku choroby dochodzi u ok. 15–20% chorych zakażonych HCV [1].

Dotychczas najskuteczniejszym sposobem leczenia chorych zakażonych HCV, w tym chorych z wyrównaną marskością wątroby, wydawały się terapia dwulekowa interferonem pegylowanym i rybawiryną oraz terapia trójlekowa złożona z interferonu pegylowanego, rybawiryny i jednego z inhibitorów proteazy – telaprewiru lub boceprewiru. W badaniu klinicznym III fazy przeprowadzonym w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV (badanie ADVANCE) [2] skuteczność 24-tygodniowej lub 48-tygodniowej terapii trójlekowej z telaprewirem oceniana na podstawie odsetka trwałej odpowiedzi wirusologicznej (*sustained virologic response* – SVR) osiąganej po 24 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR24) była istotnie wyższa w porównaniu ze skutecznością leczenia interferonem pegylowanym i rybawiryną i wynosiła 69–75%. Podobne wyniki uzyskano w badaniu SPRINT-2, w którym wykazano, że u dotychczas nieleczonych pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV (HCV G1) odsetek SVR24 osiągany po kuracji trójlekowej z boceprewirem był także istotnie wyższy niż po terapii dwulekowej i mieścił się w przedziale od 40% do 68% [3].

Niestety na przykładzie badania CUPIC [4] stwierdzono, że mała skuteczność wspomnianych leków u chorych z marskością wątroby (SVR ok. 30%), a przede wszystkim ich profil bezpieczeństwa różnią się istotnie od przedstawionych w badaniach klinicznych. Rozbieżność ta była szczególnie widoczna u doświadczonych pod względem leczenia antywirusowego chorych ze stwierdzoną marskością wątroby, czyli u pacjentów stanowiących najtrudniejsze wyzwanie w praktyce klinicznej. Do pozostałych wad leczenia trójlekowego należą m.in. uciążliwa długość leczenia, skomplikowany, wielotabletkowy schemat przyjmowania oraz liczne interakcje lekowe. Telaprewir i boceprewir charakteryzują się również niską barierą genetyczną [5]. Inhibitory proteazy pierwszej generacji nasilają działania niepożądane interferonu pegylowanego oraz rybawiryny i nie są zalecane u pacjentów z przeciwwskazaniami lub złą tolerancją tego leczenia.

TABELA 1. Podział leków o bezpośrednim działaniu antywirusowym ze względu na mechanizm działania

Mechanizm działania	Lek
inhibitor polimerazy NS5B *-buwir*	sofosbuwir dazabuwir
inhibitor polimerazy NS5A *-aswir*	ledipaswir daklataswir ombitaswir
inhibitor proteazy NS3/4A *-prewir*	telaprewir boceprewir simeprewir asunaprewir ABT-450

Odpowiedzią na powyższe wady terapii z wykorzystaniem klasycznych inhibitorów proteazy i jednocześnie przełomem w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C było opracowanie nowych leków o bezpośrednim działaniu antywirusowym (*direct acting antivirals* – DAA). Leki te są inihibitorami enzymów warunkujących syntezę RNA wirusa w trakcie cyklu replikacyjnego i dzielą się na trzy grupy w zależności od rodzaju hamowanego białka. Dokładny podział DAA ze względu na mechanizm działania został przedstawiony w tabeli 1.

Sofosbuwir (SOF) jest pronukleotydem inhibitora polimerazy NS5B, aktywnym wyłącznie wobec HCV i cechującym się podobną skutecznością w badaniach *in vitro* w stosunku do wszystkich jego genotypów. Nie wpływa jednak na komórkowe DNA ani na komórkowe polimerazy RNA. Lek ten charakteryzuje się wysoką barierą genetyczną, a jedyną znaną dotychczas mutacją wywołującą oporność na SOF jest mutacja S282T [6]. Sofosbuwir stosuje się w formie doustnej w dawce 400 mg raz dziennie. Jego skuteczność w badaniach II fazy u wcześniej nieleczonych chorych zakażonych HCV G1 bez marskości wątroby wynosiła 87–92% [7].

Daklataswir jest pierwszym opisanym inhibitorem polimerazy NS5A. W warunkach *in vitro* wykazuje bardzo wysoką aktywność wobec wszystkich genotypów HCV [8]. Stosuje się go doustnie w dawce 60 mg/dobę.

Ledipaswir (LDV) to kolejny inhibitor polimerazy NS5A, który cechuje się wysoką skutecznością w leczeniu pacjentów zakażonych HCV G1a oraz G1b [9]. Stosuje się go w dawce 90 mg raz dziennie doustnie. Ledipaswir zachowuje swoją aktywność również w przypadku obecności wariantu S282T, jednak na jego skuteczność wpływa szereg innych mutacji, m.in. Y93 oraz L31. Dlatego też zaleca się stosowanie LDV w połączeniu z innymi DAA, np. z SOF [10]. Taka kombinacja pozwoliła na uzyskanie SVR u ok. 95% dotychczas nieleczonych pacjentów zakażonych HCV G1 bez marskości wątroby [11].

Asunaprewir jest inhibitorem proteazy HCV NS3/S4. W warunkach *in vitro* ma on silny wpływ na HCV G1 oraz G4 i słabszą skuteczność wobec HCV G2 i G3.

Nie jest aktywny w stosunku do innych rodzajów wirusów RNA. W połączeniu z interferonem, rybawiryną oraz innymi DAA działającymi na polimerazy NS5A i NS5B ma działanie addytywne lub synergistyczne [12]. Asunaprewir stosuje się w dawce 100 mg dwa razy na dobę. W badaniach III fazy połączenie daklataswiru z asunaprewirem u chorych bez marskości wątroby zakażonych HCV G1b pozwalało osiągnąć wysokie odsetki SVR12 [13].

Simeprewir (SMV) jest inhibitorem proteazy HCV NS3/S4. Podobnie jak inne leki z tej samej grupy (np. telaprewir i boceprewir), hamuje rozdział kilku spośród niestrukturalnych białek HCV od polipeptydu zakodowanego w genomie wirusa. Połączenie SMV z interferonem α ma charakter synergistyczny, a kombinacja z rybawiryną addytywny [14]. Simeprewir odznacza się wysoką aktywnością wobec wszystkich genotypów HCV, z wyjątkiem genotypu 3 [15], jednak obecność mutacji Q80K zmniejsza istotnie skuteczność tego leku [16]. Simeprewir jest podawany raz dziennie w formie doustnej w dawce 150 mg. U chorych zakażonych HCV G1 bez marskości, którzy nie odpowiedzieli na leczenie interferonem lub u których doszło do nawrotu zakażenia, odsetek SVR24 po leczeniu simeprewirem wyniósł 61–80% [17].

ABT-450/r z ombitaswirem i dasabuwirem to bezinterferonowe połączenie trzech różnych cząsteczek o całkowicie odmiennym mechanizmie działania. ABT-450 (dawka dobowa 150 mg) należy do grupy inhibitorów proteazy NS3/4A. Ombitaswir (25 mg) jest inhibitorem polimerazy HCV NS5A skutecznym w stosunku do wszystkich genotypów HCV [18], a dazabuwir (500 mg) pełni funkcję nienukleozydowego inhibitora polimerazy HCV NS5B skutecznego wobec HCV G1a i 1b. Dazabuwir zachowuje aktywność również w przypadku obecności wariantu oporności na SOF (S282T) [19]. Połączenie jest uzupełnione rytonawirem (100 mg), który nie ma aktywności przeciwwirusowej, ale hamuje metabolizm ABT-450, wydłuża jego działanie i pozwala na podawanie go raz dziennie [20]. W badaniach III fazy po 12-tygodniowej kuracji ABT-450/r z ombitaswirem i dazabuwirem SVR12 uzyskało aż 96% pacjentów zakażonych HCV G1 bez marskości wątroby [21].

Nowe DAA zostały już dość dokładnie przebadane u chorych zakażonych HCV bez marskości wątroby. Ich skuteczność i profil bezpieczeństwa u chorych z marskością, dla których mogą stanowić najważniejszą opcję terapeutyczną, są dotychczas słabiej poznane. Poniższy przegląd stanowi podsumowanie najnowszych badań klinicznych z udziałem DAA ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby. Ze względu na różną częstość występowania, jak również odmienną odpowiedź na leczenie poszczególnych genotypów HCV analiza piśmiennictwa została podzielona na dwie części – pierwszą poświęconą genotypowi 1 i drugą dotyczącą genotypów 2 i 3.

GENOTYP 1

W Polsce częstość występowania genotypu 1 wirusa HCV wynosi ok. 80% [22]. Przewlekłe zapalenie wątroby wywołane przez HCV G1 było do tej pory uznawane za trudne do wyleczenia, obecnie jednak, przynajmniej u pacjentów bez marskości wątroby, kuracje oparte na nowoczesnych DAA pozwalają na osiągnięcie wysokich odsetków SVR. Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników badań klinicznych nad nowymi lekami przeciwwirusowymi u chorych z marskością wątroby zakażonych HCV G1.

Sofosbuwir

Skuteczność SOF w połączeniu z interferonem α2a i rybawiryną była oceniana w otwartym badaniu klinicznym NEUTRINO przeprowadzonym przez Lawitza i wsp. [23]. Pięćdziesięciu czterem wcześniej nieleczonym chorym z marskością w stadium A wg skali Childa-Pugha zakażonym HCV GT 1, 4, 5 lub 6 (przeważał genotyp 1) podawano SOF z interferonem α2a i rybawiryną przez 12 tygodni. Z badania byli wyłączeni pacjenci z epizodem dekompensacji wątroby (żółtaczka, wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa, krwawienie z żylaków przełyku) w wywiadzie oraz pacjenci, u których leczenie interferonem lub rybawiryną było przeciwwskazane. Punktem końcowym badania była ocena trwałej odpowiedzi wirusologicznej po 12 tygodniach od jego zakończenia (SVR12), którą osiągnęło 43 pacjentów (79,6%). Z powodu działań niepożądanych leczenie przerwał tylko 1 (2%) pacjent. Jest to szczególnie dobry wynik, ponieważ częstość przerywania dotychczas stosowanych kuracji zawierających interferon, np. kuracji trójlekowej, w tej grupie chorych jest znacznie wyższa i wynosi ponad 20% [4]. U pacjentów, u których nie uzyskano SVR, została przeprowadzona ocena mutacji odpowiadających za oporność na leki z grupy inhibitorów NS5B – porównano materiał pobrany na początku badania i materiał pobrany na etapie niepowodzenia leczenia. Analiza nie wykazała obecności wariantów związanych z opornością na terapię.

U dotychczas nieleczonych pacjentów zakażonych HCV G1 sofosbuwir był również oceniany w niezawierającej interferonu pegylowanego kombinacji z LDV – inhibitorem polimerazy NS5A – w otwartym badaniu III fazy ION-1 [24]. Stu trzydziestu sześciu pacjentów z marskością wątroby otrzymywało losowo LDV i SOF

lub LDV, SOF i rybawirynę przez 12 albo 24 tygodnie. Odsetki SVR12 wyniosły odpowiednio 97% (32/33), 100% (33/33), 97% (31/32) i 100% (36/36) i były niewiele niższe niż u pacjentów bez marskości – okazało się, że obecność marskości nie ma istotnego wpływu na odpowiedź na leczenie i profil bezpieczeństwa, nawet u pacjentów z małopłytkowością i małym stężeniem albumin. Dodanie rybawiryny do schematu lekowego zwiększało liczbę działań niepożądanych przy jednoczesnym braku wpływu na skuteczność leczenia. Z kolei wydłużenie leczenia do 24 tygodni podwyższało ryzyko przedwczesnego przerwania terapii. W badaniu stwierdzono, że 12-tygodniowa kuracja SOF i LDV jest skutecznym i obarczonym najmniejszą liczbą działań niepożądanych leczeniem również u pacjentów zakażonych HCV G1 z marskością. Autorom nie udało się niestety określić żadnych klinicznych ani wirusologicznych czynników predykcyjnych niepowodzenia terapeutycznego, z wyjątkiem podejrzewanego w jednym przypadku nieprzestrzegania zaleceń lekarskich.

Ten sam schemat lekowy został także oceniony u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni interferonem pegylowanym i rybawiryną w połączeniu z inhibitorem proteazy lub bez i nie osiągnęli SVR [25]. Badaniem objęto 88 pacjentów ze skompensowaną marskością zakażonych HCV G1. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek SVR12, a drugorzędowym SVR24. Odsetek SVR12 u pacjentów z marskością otrzymujących SOF i LDV lub LDV, SOF i rybawirynę przez 12 albo 24 tygodnie wyniósł odpowiednio 86% (19/22), 82% (18/22), 100% (22/22) i 100% (22/22). U żadnego z pacjentów leczonych przez 24 tygodnie nie stwierdzono nawrotu zakażenia, a różnica w SVR12 pomiędzy pacjentami leczonymi przez 12 tygodni i 24 tygodnie była istotna statystycznie (p = 0,007). U wszystkich pacjentów, którzy osiągnęli SVR w 12. tygodniu od zakończenia leczenia, SVR utrzymywała się również po kolejnych 12 tygodniach (SVR24). Grupa chorych z marskością została ponadto przeanalizowana w zależności od wcześniejszego leczenia, jednak różnica SVR12 była niewielka – w grupach pacjentów leczonych interferonem pegylowanym i rybawiryną lub interferonem pegylowanym, rybawiryną i inhibitorem proteazy pierwszej generacji SVR12 osiągnęło odpowiednio 91% (31/34) i 93% (50/54) chorych. U pacjentów otrzymujących SOF i LDV więcej działań niepożądanych obserwowano w przypadku leczenia 24-tygodniowego niż 12-tygodniowego, z kolei u pacjentów otrzymujących SOF, LDV i rybawirynę częstość występowania działań niepożądanych była wyższa i nie zależała od czasu leczenia. Autorom badania nie udało się wyróżnić czynników pozwalających przewidzieć, dla których pacjentów z marskością wystarczające będzie leczenie trwające 12 tygodni, a którzy będą wymagać terapii 24-tygodniowej.

Dużą skuteczność 12-tygodniowej kuracji SOF z LDV lub SOF, LDV i rybawiryną potwierdzono także u 22 pacjentów z marskością, którzy byli wcześniej nieskutecznie leczeni trójlekowo [26]; SVR12 osiągnięto odpowiednio w 100% i 95% przypadków. W badanej grupie oznaczono również związane z opornością warianty NS5A (*resistant associated variants* – RAVs) (Y93H, Q30L, L31V, mutacja S282T). Większość pacjentów, u których były obecne, osiągnęło SVR12. Wydaje się więc, że obecność RAVs nie musi zawsze pociągać za sobą niepowodzenia terapii.

Połączenie LDV z SOF i rybawiryną stosowane przez 12 lub 24 tygodnie zostało również przebadane u wcześniej leczonych lub nieleczonych chorych ze zdekompensowaną marskością wątroby (B lub C w skali Childa-Pugha) zakażonych HCV G1 i G4 [27]. Trwałą odpowiedź wirusologiczną osiągnęło 87% chorych leczonych przez 12 tygodni i 89% chorych leczonych przez 24 tygodnie. Chociaż częstość występowania nawrotów zakażenia w grupie otrzymującej LDV, SOF i rybawirynę przez 24 tygodnie była niższa niż w grupie leczonej tym samym schematem przez 12 tygodni (odpowiednio 4% i 8%), leczenie trwające 24 tygodnie wiązało się z ponad dwukrotnie większą częstością występowania działań niepożądanych (odpowiednio 34% i 15%).

Simeprewir

Skuteczność simeprewiru w terapii zawierającej interferon oceniano w wieloośrodkowym badaniu, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby Jacobsona i wsp. [15] QUEST-1, do którego włączono 48 dotychczas nieleczonych pacjentów zakażonych HCV G1 (głównie G1a) z marskością wątroby (włóknienie F4 w skali METAVIR). Pacjenci byli kwalifikowali do badania tylko wówczas, jeśli w ultrasonografii jamy brzusznej wykonanej w ciągu 6 miesięcy poprzedzających włączenie nie stwierdzono cech raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Kryterium wykluczenia z badania była dekompensacja wątroby. Pacjentom podawano simeprewir albo placebo z rybawiryną i interferonem pegylowanym przez 12 tygodni, a następnie interferon pegylowany i rybawirynę przez 12 lub 36 tygodni (w zależności od odpowiedzi na leczenie). Chorzy otrzymujący simeprewir istotnie częściej osiągali SVR12 niż chorzy leczeni placebo [odpowiednio 18/31 (58%) i 5/17 (29%), p < 0,0001]. W badanej populacji dokonano także oceny RAVs, w tym mutacji Q80K. Okazało się, że pacjenci zakażeni HCV G1a, u których nie stwierdzono Q80K, odpowiadają na leczenie simeprewirem

tak samo jak pacjenci zakażeni HCV G1b. Z kolei obecność polimorfizmu Q80K u pacjentów zakażonych HCV G1a na etapie włączenia do badania była związana z mniejszą skutecznością leczenia niż u pacjentów z HCV G1a bez tej mutacji, która była wręcz zbliżona do skuteczności placebo. Całkowita liczba działań niepożądanych zarówno w trakcie pierwszych 12 tygodni leczenia, jak i w ciągu całej kuracji była podobna w obu grupach.

Pierwszym badaniem bezpośrednio porównującym skuteczność i tolerancję simeprewiru z telaprewirem – inhibitorem proteazy pierwszej generacji – było badanie ATTAIN. Włączono do niego 163 pacjentów z wyrównaną marskością wątroby (rozpoznaną na podstawie dostępnych badań histologicznych i nieinwazyjnych), zakażonych HCV G1, którzy wcześniej nie odpowiedzieli na leczenie interferonem pegylowanym i rybawiryną lub odpowiedzieli częściowo [28]. Większość pacjentów objętych badaniem stanowiły osoby zakażone HCV G1b, z kolei u większości pacjentów zakażonych HCV G1a nie stwierdzono mutacji Q80K. Chorym podawano simeprewir (88/163, 54%) lub telaprewir (75/163, 46%) z interferonem pegylowanym i rybawiryną przez 12 tygodni, a następnie interferon pegylowany z rybawiryną przez kolejne 36 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym była SVR12, którą osiągnęło odpowiednio 34% (30/88) i 39% (29/75) chorych leczonych simeprewirem lub telaprewirem. Po dokonaniu dalszego podziału pacjentów z marskością wątroby ze względu na rodzaj odpowiedzi na dotychczasowe leczenie (brak odpowiedzi lub częściowa odpowiedź) stwierdzono, że w grupie chorych nieodpowiadających na leczenie odsetek SVR12 jest znacznie niższy niż w grupie chorych, którzy odpowiedzieli częściowo (odpowiednio 25% i 56% w grupie chorych otrzymujących simeprewir oraz 31% i 52% w grupie chorych otrzymujących telaprewir). W analizie populacji ogólnej stwierdzono ponadto, że zarówno poważne zdarzenia niepożądane, jak i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występują częściej u pacjentów otrzymujących telaprewir niż u chorych leczonych simeprewirem [odpowiednio 9% (33/384) i 2% (8/379) oraz 8% (32/384) i 2% (7/379)]. Wydaje się więc, że simeprewir dorównuje telaprewirowi skutecznością, ale odznacza się lepszym profilem tolerancji i bezpieczeństwa.

Niezawierające interferonu połączenie simeprewiru z SOF u pacjentów zakażonych HCV G1 było przedmiotem analizy w badaniu COSMOS [29]. Obejmowało ono 87 chorych z włóknieniem F3–F4 według METAVIR, którzy nie odpowiedzieli na dotychczasowe leczenie interferonem pegylowanym i rybawiryną lub którzy w ogóle nie byli leczeni przeciwwirusowo. Pacjentom podawano SOF i simeprewir z rybawiryną lub bez niej przez 12 lub 24 tygodnie. U chorych z wyrównaną marskością (F4 według METAVIR, n = 41) średni odsetek SVR12 wyniósł 93% (38/41) i wynosił od 86% (6/7, simeprewir i SOF przez 12 tygodni) do 100% (10/10, simeprewir i SOF przez 24 tygodnie). W grupach otrzymujących dodatkowo rybawirynę SVR12 uzyskało odpowiednio 91% (12 tygodni) i 92% (24 tygodnie) chorych. Wydaje się więc, że wydłużenie terapii do 24 tygodni lub dodanie rybawiryny nie wpływa na SVR12 u tych pacjentów. Nie stwierdzono żadnej zależności pomiędzy obecnością marskości a częstszym przerywaniem leczenia z powodu działań niepożądanych, co sugeruje, że analizowany schemat leczenia jest dobrze tolerowany przez pacjentów z wyrównaną marskością wątroby. Połączenie simeprewiru i SOF pozwalało na osiągnięcie SVR również u chorych z marskością wątroby zakażonych HCV G1a z mutacją Q80K (91%). Wydaje się więc, że negatywny wpływ polimorfizmu Q80K na skuteczność simeprewiru został w tym przypadku istotnie zminimalizowany lub zniesiony poprzez dodanie do kombinacji lekowej SOF charakteryzującego się wysoką barierą genetyczną.

W 2014 r. przeprowadzono także badanie bezpośrednio porównujące skuteczność 12-tygodniowego leczenia SOF i simeprewirem z 12-tygodniową kuracją simeprewirem, interferonem pegylowanym i rybawiryną [30]. Do badania włączono 82 pacjentów z HCV G1a i marskością klasy A wg Childa-Pugha (< 7 pkt), z których 50 (61%) było wcześniej bezskutecznie leczonych interferonem i rybawiryną, a 32 (39%) nie otrzymało dotychczas żadnego leczenia przeciwwirusowego. Jednym z kryteriów wykluczenia z badania była dekompensacja marskości wątroby w wywiadzie. Choć w trakcie terapii szybszy spadek wiremii obserwowano u chorych otrzymujących simeprewir, interferon pegylowany i rybawirynę niż SOF z simeprewirem (niewykrywalną wiremię w 4. tygodniu leczenia stwierdzono u odpowiednio 96% i 81% chorych), SVR12 uzyskało znacznie więcej pacjentów leczonych simeprewirem i SOF niż otrzymujących SOF, interferon pegylowany i rybawirynę (odpowiednio 93% i 75%, p = 0,02). Gdy pacjentów podzielono ze względu na dotychczasowe leczenie, stwierdzono, że przewaga terapii simeprewirem z SOF nad terapią simeprewirem z interferonem pegylowanym i rybawiryną jest większa u chorych dotychczas nieodpowiadających na leczenie niż u chorych dotychczas nieleczonych (SVR12 osiągnęło odpowiednio 92% i 64% oraz 95% i 80% pacjentów). Częstość nawrotów zakażenia po leczeniu była istotnie wyższa u chorych otrzymujących SOF, interferon pegylowany i rybawirynę (p = 0,009). Podobnie jak w badaniu COSMOS, i tu u pacjentów leczonych simeprewirem i SOF nie stwierdzono sta-

tystycznie istotnych różnic w SVR12 w zależności od obecności lub braku polimorfizmu Q80K (odpowiednio 91% i 96%). W grupie chorych leczonych simeprewirem i SOF obserwowano działania niepożądane wyłącznie I i II stopnia, a jedynymi, które występowały istotnie częściej w tej grupie, były wysypka i reakcje nadwrażliwości na światło.

ABT-450/r z ombitaswirem i dazabuwirem

W badaniu TURQUOISE-II przeprowadzonym w grupie 380 leczonych nieskutecznie lub nieleczonych pacjentów z marskością wątroby w klasie A według Childa-Pugha (< 7 pkt) oceniano skuteczność 12- lub 24-tygodniowej kuracji ABT-450/r z ombitaswirem i dazabuwirem oraz rybawiryną [31]. Kryteriami wykluczenia z badania był wcześniejszy udział w badaniach klinicznych oraz leczenie DAA, HCC i rozpoznanie marskości klasy B lub C w wywiadzie. U 15% pacjentów stwierdzono poziom płytek krwi wskazujący na obecność nadciśnienia wrotnego. Przeważającą część pacjentów stanowili zakażeni HCV G1a (67–70%). Średni odsetek SVR12 po 12 tygodniach leczenia był niższy niż po 24 tygodniach, ale różnica okazała się nieistotna statystycznie (odpowiednio 91,8% i 95,9% chorych, $p = 0{,}09$). Analiza statystyczna wykazała, że brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym i rybawiryną, stosowanie narkotyków dożylnych oraz zakażenie HCV G1a wiążą się z mniejszym prawdopodobieństwem osiągnięcia SVR12 w tej grupie. U nieodpowiadających na wcześniejsze terapie pacjentów zakażonych HCV G1a SVR12 uzyskało odpowiednio 80% (40/50) i 92,9% (39/42) pacjentów leczonych przez 12 i 24 tygodnie. Z kolei w pozostałych grupach (pacjenci z HCV G1a nieleczeni lub z nawrotem zakażenia oraz wszyscy pacjenci z HCV G1b) odsetek SVR12 wyniósł 85,7–100%. Nawroty zakażenia po terapii stwierdzano istotnie częściej u pacjentów leczonych przez 12 tygodni niż 24 tygodnie (odpowiednio 5,9% (12/203) oraz 0,6% (1/164)), a spośród 12 chorych z nawrotem zakażenia w ramieniu leczonym przez 12 tygodni u 7 stwierdzono zakażenie HCV G1a oraz brak odpowiedzi na wcześniejszą terapię. Sugeruje to, że u chorych zakażonych HCV G1a nieodpowiadających na leczenie korzystne może być wydłużenie leczenia ABT-450/r z ombitaswirem i dazabuwirem oraz rybawiryną do 24 tygodni. W grupie chorych zakażonych HCV G1b odsetek SVR12 wyniósł niezależnie od czasu trwania kuracji 100% (z wyjątkiem pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie leczonych 12 tygodni, spośród których u 1 nie osiągnięto SVR12), wydaje się więc, że u takich chorych 12-tygodniowa terapia czterolekowa jest w pełni wystarczająca. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały zmęczenie (32,7% pacjentów w grupie leczonej przez 12 tygodni i 46,5% pacjentów w grupie leczonej przez 24 tygodnie), ból głowy (odpowiednio 27,9% i 30,8%) i nudności (odpowiednio 17,8% i 20,3%). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym III stopnia było z kolei zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej (9,7%, 37/380 pacjentów) – po 1 lub 2 tygodniach leczenia obserwowano jej największy poziom, który następnie obniżał się stopniowo i osiągnął wyjściową wartość na koniec terapii. Hiperbilirubinemia może wynikać z faktu, że ABT-450 hamuje transporter bilirubiny OATP1B1. Z kolei zmniejszenie stężenia hemoglobiny w stopniu II lub wyższym (< 10 g/dl) stwierdzono u 7,2% osób z grupy leczonej przez 12 tygodni i u 11,0% osób leczonych przez 24 tygodnie. Ogólnie poważne działania niepożądane wystąpiły u 5,5% chorych, a 2,1% pacjentów przerwało leczenie w związku z działaniami niepożądanymi. Jest to znacznie niższy odsetek niż u pacjentów z marskością leczonych klasycznymi schematami trójlekowymi (4%).

Daklataswir i asunaprewir

Terapia oparta na połączeniu daklataswiru i asunaprewiru została ostatnio zarejestrowana w Japonii w leczeniu pacjentów zakażonych HCV G1. Jej skuteczność w warunkach klinicznych oceniono m.in. w badaniu HALLMARK-DUAL, do którego włączono dotychczas nieleczonych ($n = 33$), nieodpowiadających na leczenie interferonem pegylowanym i rybawiryną ($n = 61$) lub niekwalifikujących się albo źle tolerujących to leczenie ($n = 111$) pacjentów zakażonych HCV G1b z marskością wątroby [32]. U 77 spośród 111 pacjentów w ostatniej grupie stwierdzono włóknienie lub marskość wątroby F3/4 według METAVIR oraz trombocytopenię ($50–90 \times 10^9$ płytek/l). Z badania wykluczono jednak pacjentów z wodobrzuszem, żylakami przełyku lub innymi dowodami na dekompensację wątroby. Po trwającym 12 tygodni leczeniu daklataswirem i asunaprewirem odsetek SVR12 wśród pacjentów z marskością w poszczególnych grupach wyniósł odpowiednio 91% (29/32), 87% (55/63) i 79% (88/111). Z kolei w podgrupie chorych z zaawansowanym włóknieniem wątroby lub marskością i trombocytopenią SVR12 osiągnęło 73% pacjentów (56/77). W trakcie terapii nie odnotowano nasilenia parametrów świadczących o niewydolności wątroby. Do najczęstszych działań niepożądanych terapii należały ból głowy, zmęczenie, biegunka, nudności i astenia. W sumie w całym badaniu leczenie przerwało 13 pacjentów – w 7 przypadkach decyzja wywołana była wzrostem aktywności aminotransferaz, przy czym częstość występowania tych wzrostów była podobna u chorych z marskością wątroby i bez niej.

Skuteczność 24-tygodniowego leczenia daklataswirem z asunaprewirem została również przeanalizowana w badaniu Kumady i wsp. [13], do którego włączono 22 niekwalifikujących się lub źle tolerujących poprzednie terapie, lub nieodpowiadających na leczenie pacjentów zakażonych HCV G1b z marskością A według Childa-Pugha. Tym razem ocenie podlegała SVR po 24 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR24), którą osiągnęło 20 spośród 22 pacjentów z marskością (90,9%).

Połączenie daklataswiru i asunaprewiru to kombinacja niezawierająca ani interferonu, ani rybawiryny, dzięki czemu stanowi dobrą opcję terapeutyczną zarówno dla pacjentów, którzy nie mogą otrzymać interferonu, jak i dla chorych narażonych na wyższe ryzyko złej tolerancji rybawiryny (np. u pacjentów z niedokrwistością), w tym u chorych z marskością wątroby. Niestety skuteczność tego połączenia została dotychczas zbadana wyłącznie u pacjentów z marskością zakażonych HCV G1b. Wartość kliniczna daklataswiru i asunaprewiru u chorych z marskością zakażonych HCV G1a jest nieznana.

Inne terapie

Poza wymienionymi wyżej DAA przedmiotem licznych trwających lub zakończonych badań klinicznych była skuteczność innych terapii przeciwwirusowych: 12-tygodniowego albo 18-tygodniowego leczenia grazoprewirem i elbaswirem w połączeniu z rybawiryną lub bez niej [33]. Odsetek SVR12 mieścił się w przedziale od 90% (wcześniej nieleczeni pacjenci z marskością, 12-tygodniowe leczenie rybawiryną) do 100% (wcześniej nieodpowiadający na leczenie pacjenci z marskością lub bez marskości, 18-tygodniowe leczenie rybawiryną). Jednym z najnowszych leków przeciwwirusowych budzącym zainteresowanie wielu badaczy jest beklabuwir, który choć przynosi obiecujące rezultaty u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C [34], nie został jednak dotychczas zbadany u pacjentów z marskością wątroby.

Wyniki powyższych badań klinicznych pokazują, że zakażenie genotypem HCV G1, dotychczas uznawane za trudne w leczeniu, dobrze reaguje na najnowsze DAA również u pacjentów z marskością wątroby. Wydaje się ponadto, że skuteczność terapii w tej grupie chorych w dużej mierze zależy od subtypu wirusa (G1a lub G1b). Niestety dokładna częstość występowania genotypu 1a w populacji polskiej, szczególnie w grupie chorych z marskością wątroby, jest nieznana. W tabeli 2 przedstawiono podsumowanie skuteczności różnych DAA u chorych z marskością wątroby zakażonych HCV G1.

GENOTYPY 2 I 3

W Polsce zakażenia genotypami 2 (G2) i 3 (G3) HCV stanowią przyczynę ok. 14% wszystkich przypadków przewlekłego zapalenia wątroby typu C [22]. Do niedawna były one rozpatrywane wspólnie, jednak wyniki najnowszych badań klinicznych pokazują, że G2 i G3 różnią się istotnie między sobą. U pacjentów zakażonych G3 stwierdza się przyspieszone tempo włóknienia wątroby, częstszą progresję do marskości i wyższe ryzyko rozwoju HCC. W okresie, kiedy podstawą leczenia zakażeń HCV był interferon pegylowany, zakażenie HCV G3 uznawano za najłatwiejsze do wyleczenia, jednak obecnie wydaje się, że genotyp ten wykazuje osłabioną wrażliwość na inhibitory proteazy [35]. Tym bardziej interesujące jest więc to, jak na leczenie nowymi generacjami DAA odpowiadają pacjenci zakażeni HCV G3 z już rozwiniętą marskością wątroby.

Sofosbuwir

Jednym z pierwszych badań poświęconych skuteczności SOF u pacjentów zakażonych HCV G2 i G3, w tym pacjentów z marskością wątroby, w porównaniu ze standardową terapią było badanie kliniczne typu *non-inferiority* FISSION przeprowadzone przez Lawitza i wsp. [22]. Do badania włączono 99 pacjentów z marskością, a jednym z kryteriów wyłączenia była dekompensacja czynności wątroby stwierdzona wyjściowo lub w wywiadzie (żółtaczka, wodobrzusze, encefalopatia, krwawienia z żylaków przełyku, zespół wątrobowo-nerkowy, zespół wątrobowo-płucny). W omawianym badaniu chorzy byli leczeni SOF z rybawiryną przez 12 tygodni (n = 49) lub interferonem pegylowanym z rybawiryną przez 24 tygodnie (n = 50). Pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli SVR12, osiągnęło 42 pacjentów (42%, 42/99), w tym 23 otrzymujących SOF z rybawiryną (47%, 23/49) i 19 leczonych interferonem pegylowanym z rybawiryną (38%, 19/50). Gdy ogólną badaną populację podzielono ze względu na genotyp wirusa, okazało się, że odsetek pacjentów zakażonych odpowiednio HCV G2 i G3, którzy osiągnęli SVR12, wyniósł po leczeniu SOF i rybawiryną odpowiednio 97% i 56%, a w grupie otrzymującej interferon pegylowany z rybawiryną odpowiednio 78% i 63%. Autorzy badania nie dokonali niestety analogicznego podziału dla grupy chorych z marskością wątroby, można jednak podejrzewać, że i tu różnica w odpowiedzi na leczenie u pacjentów zakażonych HCV G2 i G3 byłaby wyraźna.

Skuteczność podobnego połączenia (SOF z rybawiryną przez 12 tygodni), tym razem w porównaniu z placebo, u pacjentów zakażonych HCV G2 i G3 z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem oceniono w badaniu POSITRON [36]. Do badania włą-

TABELA 2. Skuteczność leków o bezpośrednim działaniu antywirusowym u pacjentów z marskością wątroby zakażonych HCV G1 w poszczególnych badaniach klinicznych

Badanie	Schemat lekowy	Liczba pacjentów	Czas trwania leczenia	Wcześniejsze leczenie	SVR12 (%)
NEUTRINO [23]	SOF + PEG + RBV	54	12	nieleczeni	79,6
ION-1 [24]	SOF + LDV SOF + LDV + RBV SOF + LDV SOF + LDV + RBV	33 33 32 36	12 12 24 24	nieleczeni	97 100 97 100
ION-2 [25]	SOF + LDV SOF + LDV + RBV SOF + LDV SOF + LDV + RBV	22 22 22 22	12 12 24 24	PEG + RBV ± PI	86 82 100 100
LONESTAR [26]	SOF + LDV SOF + LDV + RBV	21 19	12 12	PEG + RBV + PI	95 100
Flamm i wsp. [27]	SOF + LDV + RBV SOF + LDV + RBV	108#	12 24	leczeni lub nieleczeni	87 89
QUEST-1 [16]	SIM + PEG + RBV P + PEG + RBV	31 17	24/48 48	nieleczeni	58 29
ATTAIN [28]	SIM + PEG + RBV TPV + PEG + RBV	88 75	48 48	PEG + RBV	34 39
COSMOS [29]	SOF + SMV SOF + SMV + RBV SOF + SMV SOF + SMV + RBV	7 11 10 13	12 12 24 24	PEG + RBV lub nieleczeni	86 91 100 92
Pearlman i wsp. [30]	SOF + SMV SOF + PEG + RBV	62 31	12 12	PEG + RBV lub nieleczeni	93 75
TURQUOISE-II [31]	ABT450/r + OMB + DAS + RBV ABT450/r + OMB + DAS + RBV	208 172	12 24	PEG + RBV ± PI lub nieleczeni	91,8 95,9
HALLAMRK-DUAL [32]	DCV + ASV	33* 61** 111***	24	nieleczeni lub PEG + RBV, lub niekwalifikujący się, lub źle tolerujący PEG	91 87 79
Kumada i wsp. [13]	DCV + ASV	22	24	niekwalifikujący się lub źle tolerujący PEG	90,9

*SOF – sofosbuwir, PEG – interferon pegylowany, RBV – rybawiryna, LDV – ledipaswir, TPV – telaprewir, PI – inhibitor proteazy, P – placebo, OMB – ombitaswir, DAS – dazabuwir, r – rytonawir, DCV – daklataswir, ASV – asunaprewir. #Całkowita liczba pacjentów z marskością; *nieleczeni, **PEG + RBV, ***niekwalifikujący się lub źle tolerujący PEG.*

czono 45 chorych z wyrównaną marskością wątroby, u których leczenie interferonem i rybawiryną było przeciwwskazane, najczęściej z powodu istotnych klinicznie zaburzeń psychicznych i chorób autoimmunologicznych, lub zostało przerwane, m.in. z powodu objawów grypopodobnych, zaburzeń psychiatrycznych czy trombocytopenii. Odsetek SVR12 u chorych leczonych SOF wyniósł 61,3% (19/31), a u otrzymujących placebo 0% (0/13). Po podziale pacjentów z marskością według genotypu HCV stwierdzono bardzo wyraźną różnicę w SVR12 pomiędzy chorymi zakażonymi HCV G2 i G3 [odpowiednio 94% (16/17) oraz 1% (3/14) pacjentów].

Kolejną grupą chorych z marskością wątroby, u których badano skuteczność kombinacji SOF z rybawiryną, byli pacjenci po niepowodzeniu leczenia interferonem. Do badania FUSION włączono 68 pacjentów [36]. SVR12 po 12- lub 16-tygodniowej kuracji SOF i rybawiryną uzyskało odpowiednio 30,6% (11/36) i 65,6% (21/32) chorych. Gdy grupę tę podzielono dodatkowo według genotypu HCV, odsetek SVR12 wahał się od 77,8% (7/9) u pacjentów z HCV G2 leczonych przez 16 tygodni do 19,2% (5/26) u pacjentów z HCV G3 leczonych przez 12 tygodni. Pacjenci z HCV G2 leczeni przez 12 tygodni osiągali SVR12 podobnie często jak pacjenci z HCV G3 leczeni przez 16 tygodni [odpowiednio 60% (6/10) i 60,9% (14/23) pacjentów]. Autorzy sugerują, że wydłużenie leczenia do 16 tygodni jest szczególnie korzystne u pacjentów z marskością wątroby oraz u pacjentów z G3. Choć spadek wiremii w trakcie leczenia był podobny w obu genotypach, niższy odsetek wznów u pacjentów zakażonych HCV G2 może świadczyć

o tym, że u osób zakażonych HCV G3 eliminacja wirusa przebiega wolniej, w związku z czym terapia powinna zostać u nich wydłużona z 12 do 16 tygodni.

W przeprowadzonym w populacji europejskiej badaniu VALENCE, do którego włączono 88 pacjentów z marskością zakażonych HCV G2 lub G3, z których część wcześniej stosowała schematy interferonowe, leczenie SOF i rybawiryną wydłużono z 12 do aż 24 tygodni u pacjentów zakażonych HCV G3 [37]. Trwałą odpowiedź na leczenie po 12 tygodniach terapii osiągnęło 81,8% (9/11) pacjentów z marskością zakażonych HCV G2 [w tym 77,8% (7/9) leczonych i 100% (2/2) dotychczas nieleczonych]. U chorych zakażonych HCV G3 odsetek SVR po 24-tygodniowej kuracji, choć nieco niższy niż u pacjentów zakażonych HCV G2, był lepszy niż obserwowany w innych badaniach – SVR12 uzyskało 41 spośród 60 pacjentów [68,3%, w tym 61,7% (29/47) leczonych i 92,3% (12/13) nieleczonych]. W omawianym badaniu stwierdzono, że u chorych zakażonych HCV G3 wydłużenie kuracji do 24 tygodni skutkuje wysokim odsetkiem odpowiedzi na leczenie i niskim odsetkiem nawrotów, niezależnie od skuteczności dotychczasowych terapii. Ograniczeniem badania była jednak niewielka liczba dostępnych wyników biopsji, co stawia pod znakiem zapytania dokładność oceny zwłóknienia wątroby i jej związek z odpowiedzią na leczenie.

Połączenie SOF i rybawiryny z interferonem pegylowanym zostało poddane ocenie w 12-tygodniowym badaniu LONESTAR-2 przeprowadzonym przez Lawitza i wsp. [38]. Do badania włączono 26 pacjentów z rozpoznaną marskością wątroby po nieskutecznej terapii interferonem i rybawiryną, ale nieleczonych dotychczas inhibitorami NS5B. Pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli odsetek SVR12, był wyższy u chorych zakażonych G2 (93%, 13/14) niż G3 (83%, 10/12). Ograniczeniem badania były jednak niewielka liczebność grupy i wysoka ogólna odpowiedź na leczenie, które uniemożliwiły wykazanie istotnych statystycznie różnic w całkowitej odpowiedzi na leczenie w poszczególnych podgrupach.

Sofosbuwir i daklataswir

Kombinację SOF z daklataswirem u 32 dotychczas nieleczonych lub leczonych pacjentów z wyrównaną marskością wątroby zakażonych HCV G3 oceniono w badaniu ALLY-3 [39]. Z badania zostały wykluczone osoby ze zdekompensowaną chorobą wątroby. Pacjenci otrzymali 12-tygodniowe leczenie daklataswirem i SOF, a po 12 tygodniach od zakończenia terapii oceniono SVR, którą uzyskało 63% (20/32) chorych. Ponieważ odsetek pacjentów z marskością, którzy osiągnęli SVR12, był taki sam niezależnie od tego, czy w trakcie leczenia obserwowano u nich wykrywalną lub niewykrywalną wiremię, wydaje się, że w tej grupie chorych odpowiedź wirusologiczna na poszczególnych wczesnych etapach leczenia nie determinuje SVR po zakończeniu terapii. Obecnie ALLY-3 jest jedynym badaniem dotyczącym połączenia SOF i daklataswiru u pacjentów z marskością zakażonych HCV G3. Aktualnie prowadzone są jednak kolejne badania kliniczne z randomizacją analizujące 12- lub 16-tygodniowe leczenie połączeniem SOF z daklataswirem i rybawiryną w różnych grupach pacjentów, w tym u chorych z marskością wątroby (clinicaltrials.gov NCT02319031). Podsumowanie skuteczności różnych DAA u chorych z marskością wątroby zakażonych HCV G2 i G3 przedstawiono w tabeli 3.

Wydaje się, że podobnie jak w populacji ogólnej, również wśród chorych z marskością wątroby zakażenie HCV G3 to niekorzystny czynnik rokowniczy uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie. Jest to genotyp najgorzej reagujący na leczenie, a eliminacja wirusa u pacjentów nim zakażonych jest najtrudniejsza.

TABELA 3. Skuteczność leków o bezpośrednim działaniu antywirusowym u pacjentów z marskością wątroby zakażonych HCV G2 i G3 w poszczególnych badaniach klinicznych

Badanie	Schemat lekowy	Liczba pacjentów	Czas trwania leczenia	Wcześniejsze leczenie	SVR12 (%)
FISSION [23]	SOF + RBV PEG + RBV	49 50	12 24	nieleczeni	47 38
POSITRON [36]	SOF + RBV P	31 13	12 12	niekwalifikujący się lub źle tolerujący PEG	94[a]/21[b] 0
FUSION [36]	SOF + RBV SOF + RBV	36 32	12 16	PEG + RBV	60[a]/19,2[b] 77,8[a]/60,9[b]
VALENCE [37]	SOF + R P	71 17	12[a]/24[b] 12	nieleczeni lub PEG + RBV	81,8[a]/68,3[b] 0
LONESTAR-2 [38]	SOF + RBV + PEG	26	12	PEG + RBV	93[a]/83[b]
ALLY-3 [39]	SOF + DCV	32[#]	12	nieleczeni lub PEG + RBV	63[#]

SOF – sofosbuwir, PEG – interferon pegylowany, RBV – rybawiryna, DCV – daklataswir, P – placebo; [a]G2, [b]G3; [#]Do badania włączono tylko pacjentów zakażonych HCV G3.

Znaczne różnice pomiędzy SVR u chorych zakażonych HCV G2 i G3 sugerują, że te dwa genotypy powinny być obecnie rozpatrywane oddzielnie.

Wyniki omówionych powyżej badań klinicznych znalazły odzwierciedlenie w najnowszych zaleceniach opracowanych przez międzynarodowe towarzystwa hepatologiczne dotyczących leczenia chorych zakażonych HCV z wyrównaną lub zdekompensowaną marskością wątroby.

ZALECENIA *AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES*

U dotychczas nieleczonych chorych z wyrównaną marskością wątroby zakażonych HCV G1a Amerykańskie Towarzystwo Badań nad Chorobami Wątroby (*American Association for the Study of Liver Diseases* – AASLD) dopuszcza stosowanie następujących połączeń: LDV i SOF (12 tygodni), ABT-450/r z ombitaswirem i dazabuwirem (24 tygodnie) oraz SOF z simeprewirem (24 tygodnie). W przypadku dotychczas nieleczonych chorych z wyrównaną marskością wątroby zakażonych HCV G1b rekomendacje są bardzo zbliżone i różnią się jedynie dołączeniem rybawiryny do ABT-450/r z ombitaswirem i dazabuwirem.

W żadnym przypadku u chorych zakażonych HCV G1 nie zaleca się leczenia SOF z rybawiryną. Jest to jednak rekomendowany rodzaj terapii u pacjentów zakażonych HCV G2 z marskością wątroby (16 tygodni), jak również u pacjentów zakażonych HCV G3 (24 tygodnie). W tej ostatniej grupie zaleca się, w razie możliwości, dodanie do leczenia interferonu pegylowanego.

U chorych ze zdekompensowaną marskością wątroby (w klasie B lub C według Childa-Pugha) zakażonych HCV G1 lub G4 rekomenduje się 12-tygodniowe leczenie ledipaswirem z SOF i rybawiryną. W razie niedokrwistości lub złej tolerancji rybawiryny zalecanym sposobem postępowania jest podanie wyłącznie ledipaswiru z SOF przy jednoczesnym wydłużeniu terapii do 24 tygodni. W razie niepowodzenia leczenia ponowna terapia polega na podawaniu LDV z SOF i rybawiryną przez 24 tygodnie. W przypadku chorych ze zdekompensowaną marskością wątroby zakażonych HCV G2 i G3 AASLD rekomenduje stosowanie SOF z rybawiryną nawet do 48 tygodni.

ZALECENIA *EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER* (EASL)

U pacjentów ze skompensowaną marskością wątroby, szczególnie u chorych bez epizodu dekompensacji w wywiadzie, europejskie wytyczne zalecają stosowanie schematów bezinterferonowych. W razie możliwości u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i bez zaburzeń hematologicznych dopuszcza się jednak także 24–48-tygodniowe leczenie zawierające interferon pegylowany. Z kolei u chorych z marskością B lub C w skali Childa-Pugha, którzy nie oczekują na przeszczep wątroby, rekomenduje się schematy bezinterferonowe w ramach badań klinicznych.

PODSUMOWANIE

Warto zauważyć, że zarówno amerykańskie, jak i europejskie zalecenia nie uwzględniają już, a w niektórych sytuacjach wręcz zabraniają, stosowania u pacjentów z marskością wątroby inhibitorów proteazy pierwszej generacji. Wydaje się, że leki te coraz bardziej odchodzą do przeszłości, a potwierdzeniem tego są chociażby doniesienia o wycofywaniu ich ze sprzedaży na rynku amerykańskim [40]. W obliczu wysokiej skuteczności i dobrego profilu tolerancji nowych DAA takie działania nie budzą zdziwienia. Co więcej, nowoczesne terapie odznaczają się także prostym schematem dawkowania (często jednotabletkowym) i wysoką opornością genetyczną. Nowe leki nie wymagają ograniczeń żywieniowych i nie wchodzą w interakcje z innymi preparatami farmaceutycznymi. Niestety, choć ich duża skuteczność i możliwość stosowania w schematach niezawierających interferonu stwarzają ogromne szanse dla pacjentów z marskością wątroby, grupa ta wciąż stanowi często niewielki odsetek badanych populacji. Uwzględnienie większej liczby pacjentów z marskością wątroby w prowadzonych w przyszłości badaniach klinicznych pozwoli na dokładniejsze poznanie profilu bezpieczeństwa i skuteczności nowych DAA w tej najbardziej potrzebującej grupie chorych zakażonych HCV.

PIŚMIENNICTWO

1. Hepatitis C: fact sheet no. 164. Geneva: World Health Organization, 2012 (http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en).
2. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al.; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011; 364: 2405-16.
3. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al.; SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364: 1195-206.
4. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, et al.; CUPIC Study Group. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. Gastroenterology 2014; 147: 132-42.e4.
5. Assis DN, Lim JK. New pharmacotherapy for hepatitis C. Clin Pharmacol Ther 2012; 92: 294-305.
6. Lam AM, Murakami E, Espiritu C, et al. PSI-7851, a pronucleotide of beta-D-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyluridine monophosphate, is a potent and pan-genotype inhibitor of hepatitis C virus replication. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 3187-96.
7. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naive patients

with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. Lancet 2013; 381: 2100-7.
8. Belema M, Meanwell NA. Discovery of daclatasvir, a pan-genotypic hepatitis C virus NS5A replication complex inhibitor with potent clinical effect. J Med Chem 2014; 57: 5057-71.
9. Lawitz EJ, Gruener D, Hill JM, et al. A phase 1, randomized, placebo-controlled, 3-day, dose-ranging study of GS-5885, an NS5A inhibitor, in patients with genotype 1 hepatitis C. J Hepatol 2012; 57: 24-31.
10. Gentile I, Buonomo AR, Borgia F, et al. Ledipaswir: a novel synthetic antiviral for the treatment of HCV infection. Expert Opin Investig Drugs 2014; 23: 561-71.
11. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al.; ION-3 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med 2014; 370: 1879-88.
12. McPhee F, Sheaffer AK, Friborg J, et al. Preclinical profile and characterization of the hepatitis C virus NS3 protease inhibitor asunaprevir (BMS-650032). Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 5387-96.
13. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclataswir plus asunaprewir for chronic HCV genotype 1b infection. Hepatology 2014; 59: 2083-91.
14. Lin TI, Lenz O, Fanning G, et al. Antiviral activity of TMC435 monotherapy in patients infected with HCV genotypes 2-6: TMC435-C202, a phase IIa, open-label study. J Hepatol 2012; 56: 1247-53.
15. Moreno C, Berg T, Tanwandee T, et al. Antiviral activity of TMC435 monotherapy in patients infected with HCV genotypes 2-6: TMC435-C202, a phase IIa, open-label study. J Hepatol 2012; 56: 1247-53.
16. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprewir with pegylated interferon alfa 2a plus ribawirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2014; 384: 403-13.
17. Zeuzem S, Berg T, Gane E, et al. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. Gastroenterology 2014; 146: 430-41.e6.
18. Stirnimann G. Ombitasvir (ABT-267), a novel NS5A inhibitor for the treatment of hepatitis C. Expert Opin Pharmacother 2014; 15: 2609-22.
19. Kati W, Koev G, Irvin M, et al. In vitro activity and resistance profile of dasabuvir, a nonnucleoside hepatitis C virus polymerase inhibitor. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 1505-11.
20. Carrion AF, Gutierrez J, Martin P. New antiviral agents for the treatment of hepatitis C: ABT-450. Expert Opin Pharmacother 2014; 15: 711-6.
21. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 2014; 370: 1594-603.
22. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, et al. Distribution of HCV genotypes in Poland. Przegl Epidemiol 2013; 67: 11-6, 99-103.
23. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013; 368: 1878-87.
24. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al.; ION-1 Investigators. Ledipaswir and sofosbuwir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014; 370: 1889-98.
25. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al.; ION-2 Investigators. Ledipaswir and sofosbuwir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014; 370: 1483-93.
26. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, et al. Sofosbuwir and ledipaswir fixed-dose combination with and without ribawirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2014; 383: 515-23.
27. Flamm SL, Everson GT, Charlton M, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). November 1-5, 2014; Boston, MA.
28. Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, et al. Simeprewir versus telaprewir with peginterferon and ribawirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2015; 15: 27-35.
29. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. Lancet 2014; 384: 1756-65.
30. Pearlman BL, Ehleben C, Perrys M. The combination of simeprewir and sofosbuwir is more effective than that of peginterferon, ribawirin, and sofosbuwir for patients with hepatitis C-related Child's class A cirrhosis. Gastroenterology 2015; 148: 762-70.e2.
31. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med 2014; 370: 1973-82.
32. Manns M, Pol S, Jacobson IM, et al.; HALLMARK-DUAL Study Team. All-oral daclataswir plus asunaprewir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. Lancet 2014; 384: 1597-605.
33. Lawitz E, Gane E, Pearlman B, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet 2015; 385: 1075-86.
34. Tatum H, Thuluvath PJ, Lawitz E, et al. A randomized, placebo-controlled study of the NS5B inhibitor beclabuvir with peginterferon/ribavirin for HCV genotype 1. J Viral Hepat 2014 Dec 15. doi: 10.1111/jvh.12372 [Epub ahead of print].
35. Goossens N, Negro F. Is genotype 3 of the hepatitis C virus the new villain? Hepatology 2014; 59: 2403-12.
36. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al.; POSITRON Study; FUSION Study. Sofosbuwir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med 2013; 368: 1867-77.
37. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al.; VALENCE Investigators. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. N Engl J Med 2014; 370: 1993-2001.
38. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, et al. Sofosbuwir with peginterferon-ribawirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. Hepatology 2015; 61: 769-75.
39. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al.; ALLY-3 Study Team. All-oral 12-week treatment with daclataswir plus sofosbuwir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. Hepatology 2015; 61: 1127-35.
40. Johnson C. Discontinuation of INCIVEK (telaprewir) tablets in the United States. 2014. http://www.hivandhepatitis.com/hcvtreatment/approved-hcv-drugs/4808-vertex-to-discontinue-sale-oftelaprewir-incivek-for-hepatitis-c (accessed Nov 28, 2014).

 DOI: 10.5114/hepatologia.2015.51777

PRACA POGLĄDOWA

Eradykacja HCV a bezpieczeństwo onkologiczne

HCV eradication and risk of oncogenesis

Marta Wawrzynowicz-Syczewska

Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

ADRES DO KORESPONDENCJI: Marta Wawrzynowicz-Syczewska, Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby, ul. Arkońska 4, 80-387 Szczecin, e-mail: martaws@wp.pl

STRESZCZENIE

Rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) stanowi trzecią przyczynę zgonów z powodu choroby nowotworowej na świecie. Większość przypadków tego nowotworu ma związek z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) – przede wszystkim Europa i USA – i typu B (*hepatitis B virus* – HBV) – przede wszystkim Azja. Zapobieganie zakażeniom jest najlepszą profilaktyką przeciwnowotworową, dlatego szczepionka przeciwko HBV chroni jednocześnie przed rozwojem HCC o takiej etiologii. W przypadku HCV profilaktyką przeciwnowotworową jest bez wątpienia unikanie zakażeń. Wydaje się również, że uzyskanie trwałej odpowiedzi na leczenie przeciwwirusowe (*sustained virological response* – SVR) może odgrywać rolę profilaktyki onkologicznej. Na podstawie badań klinicznych wykazano, że eradykacja HCV u pacjentów leczonych interferonem i rybawiryną wiązała się z istotnie mniejszą zapadalnością na HCC. Było to szczególnie wyraźne u osób bez marskości wątroby, ale już nie takie oczywiste u chorych z dokonaną marskością, u których rozwijał się HCC pomimo osiągnięcia SVR. Na razie brakuje danych w grupie osób leczonych lekami doustnymi. Wydaje się zasadne, aby chorzy z marskością wątroby na tle przewlekłego zakażenia HCV byli stale objęci nadzorem onkologicznym pomimo uzyskania SVR.

SŁOWA KLUCZOWE: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, rak wątrobowokomórkowy, interferon α, bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe, trwała odpowiedź na leczenie.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) became the third most frequent cause of death due to a cancer disease worldwide. Most of HCC cases has a viral background – hepatitis B virus (HBV) in Asia and hepatitis C virus (HCV) in Europe and in the USA. Prevention of infection is the best liver cancer prophylaxis, therefore an anti-HBV vaccine is at the same time a vaccine against HCC. In case of HCV the best oncological prophylaxis is, of course, the avoidance of infection. An effective antiviral treatment seems to be another prophylactic measurement in this type of HCC. According to the results of numerous clinical trials eradication of HCV is related to the significantly lower HCC incidence in the group of patients treated with interferon and ribavirin. It is especially clear in patients with milder forms of chronic C hepatitis, but not that obvious in patients with developed cirrhosis despite the achievement of SVR. We still await the results of successful treatment with directly acting antivirals and its influence on oncogenesis. It seems warranted, however, that patients with HCV-related cirrhosis irrespective of antiviral treatment results remain long-life in HCC surveillance program.

KEY WORDS: chronic C hepatitis, hepatocellular carcinoma, interferon-α, directly acting antivirals, sustained viral response.

Rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) jest piątym co do częstości występowania na świecie nowotworem u mężczyzn, a siódmym u kobiet. Stanowi trzecią przyczynę zgonu z powodu choroby nowotworowej [1]. Większość przypadków HCC, ok. 80%, można powiązać z przewlekłymi zakażeniami wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) i typu C (*hepatitis C virus* – HCV). Na Dalekim Wschodzie przeważają nowotwory pierwotne wątroby związane z HBV, a ponad połowa chorych rasy kaukaskiej z HCC ma serologiczne wykładniki zakażenia HCV. Jest zatem oczywiste, że zapobieganie zakażeniom HBV i HCV stanowi jednocześnie szeroko pojętą profilaktykę przeciwnowotworową. Najskuteczniejszym działaniem profilaktycznym, jedynym możliwym do przeprowadzenia na skalę globalną, są

szczepienia ochronne. Szczepionka chroniąca przed zakażeniem HBV jest w istocie pierwszą szczepionką o właściwościach przeciwnowotworowych. Ponieważ ciągle nie jest dostępna szczepionka anty-HCV, profilaktyka przeciwnowotworowa w tym przypadku polega na unikaniu ryzykownych zachowań i minimalizowaniu ryzyka ekspozycji. U osób z przewlekłym zakażeniem HBV i/lub HCV jedynym sposobem przeciwdziałania HCC jest skuteczne leczenie przeciwwirusowe.

Kancerogeneza w zakażeniach wirusami hepatotropowymi nie jest w pełni poznana. Na pewno jest to złożony proces, w którym rolę odgrywa z jednej strony przewlekła infekcja, a z drugiej czynniki ryzyka ze strony gospodarza. Wiadomo, że ryzyko zachorowania na HCC w przewlekłym zakażeniu HBV wzrasta kilkakrotnie przy dodatnim wywiadzie rodzinnym tej choroby. U osób HCV-dodatnich ryzyko zachorowania na HCC zwiększają: starszy wiek w momencie zakażenia, płeć męska, rasa czarna, współistniejąca cukrzyca, współzakażenie HIV lub HBV, a także nadużywanie alkoholu i palenie papierosów. Nadal jednak uważa się, że najważniejszym czynnikiem ryzyka powstawania HCC jest dokonana przebudowa marska wątroby. Panuje pogląd, że guzki regeneracyjne ulegają dysplazji, a następnie metaplazji i są punktem wyjścia raka pierwotnego wątroby. To tłumaczy wieloogniskową naturę HCC, który powstaje na bazie marskości. Ze względu na starzenie się populacji osób zakażonych wyraźnej akceleracji uległ naturalny przebieg HCV. Badania obserwacyjne wskazują, że nieleczone przewlekłe zakażenie HCV prowadzi do marskości wątroby aż w 60% przypadków, u 14,4% chorych rozwinie się HCC, a 37% osób umrze z powodu powikłań zakażenia [2]. Roczne ryzyko zachorowania na HCC u osób z marskością wątroby jest wysokie i wynosi 1–7% [3]. Potwierdzeniem tych szacunkowych obliczeń jest śmiertelność z powodu powikłań zakażenia HCV, która w ostatniej dekadzie wzrosła 2-krotnie.

Nadzieją na poprawę tych niekorzystnych statystyk jest skuteczne leczenie przeciwwirusowe. Pojawienie się na rynku farmaceutycznym doustnych bezpośrednio działających leków hamujących replikację HCV (*directly acting antivirals* – DAA), osiągających skuteczność na poziomie 90–98%, w znacznym stopniu zmieni oblicze tej choroby, ponieważ w przeciwieństwie do innych przewlekłych infekcji wirusowych – terapia skierowana przeciwko HCV może prowadzić do trwałego wyeliminowania wirusa z organizmu. W dobie DAA trwała eliminacja (eradykacja) definiowana jest jako niewykrywalny HCV RNA po 12 tygodniach od zakończenia terapii. W przypadku terapii dwulekowej interferonem pegylowanym i rybawiryną (PEG-INF/RBV) obserwacja rozciąga się do 24 tygodni. Ryzyko, że po tym czasie nastąpi reaktywacja zakażenia, jest niewielkie i nie przekracza 3%. Bez wątpienia osiągnięcie trwałej odpowiedzi na leczenie (*sustained virological response* – SVR) oznacza poprawę histologiczną, regresję włóknienia oraz ogólną poprawę przeżycia zależnego od HCV. W jednym z badań wykazano, że dzięki uzyskaniu SVR śmiertelność w zakażeniu HCV zmniejszyła się o 54% nie tylko ze względu na zmniejszenie liczby powikłań zależnych od wirusa, lecz także poprawę ogólnego stanu zdrowia [4]. Ustalenie jednoznacznego związku pomiędzy SVR a HCC wymaga jednak dalszych badań, zwłaszcza u pacjentów leczonych w zaawansowanym stadium choroby. Zgodnie uznaje się, że jeżeli do eliminacji wirusa, a tym samym wygaśnięcia zmian martwiczo-zapalnych w wątrobie, dojdzie, zanim nastąpi nieodwracalna przebudowa guzkowa narządu, to ryzyko powstania HCC istotnie się zmniejsza. U osób z dokonaną marskością wątroby, pomimo osiągnięcia SVR, zależność ta nie jest już taka oczywista. Wiedzę na ten temat czerpiemy głównie z badań obserwacyjnych i retrospektywnych. Dobrze zaprojektowane badanie prospektywne jest bardzo trudne do realizacji ze względu na wieloletnią historię naturalną choroby, a także etyczne wątpliwości co do wyselekcjonowania grupy kontrolnej, która nie otrzymywałaby skutecznej terapii przeciwwirusowej.

Pierwsze doniesienia o przeciwnowotworowym wpływie leczenia anty-HCV odnoszą się do osób leczonych interferonem (INF). Poza właściwościami przeciwwirusowymi INF ma się cechować bezpośrednim wpływem antyangiogennym i przeciwnowotworowym, co dodatkowo uzasadniało terapię pacjentów w zaawansowanym stadium choroby. Badanie Nishiguchi i wsp. sugerowało redukcję zachorowań na HCC u osób z marskością wątroby typu C leczonych INF [5]. W ślad za tym doniesieniem pojawiły się opisy innych badań, przede wszystkim retrospektywnych i kohortowych z Japonii i Europy, wskazujące na korzyści z leczenia INF, ale tylko u osób, które osiągnęły odpowiedź biochemiczną i eliminację HCV albo u których w momencie rozpoczynania leczenia proces chorobowy był mało zaawansowany. W jednej z ostatnich metaanaliz, obejmujących 20 badań, w tym cztery badania kontrolne z randomizacją, potwierdzono, że leczenie INF wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zachorowania na HCC. Istotną statystycznie zależność stwierdzono pomiędzy osobami leczonymi i nieleczonymi, ale przede wszystkim pomiędzy pacjentami z SVR i bez [6]. Podkreśla się jednak, że ryzyko rozwoju HCC wprawdzie maleje, ale nie znika całkowicie u osób z dokonaną marskością wątroby w momencie rozpoczynania terapii, co wymaga prowadzenia u tych osób stałego nadzoru onkologicznego pomimo osiągnięcia SVR [7].

Potencjalny antyangiogenny i antyfibrynogenny wpływ INF był jedną z przesłanek do stosowania terapii podtrzymującej INF z RBV lub bez niej u chorych z zaawansowanym zakażeniem HCV, które nie osiągnęły SVR w czasie standardowego trwania kuracji, w nadziei na możliwość przeciwdziałania rozwojowi powikłań zakażenia, w tym HCC. Wyniki powszechnie cytowanych i bardzo popularnych badań z użyciem podtrzymujących dawek INF u osób z zaawansowanym zakażeniem HCV (badania HALT-C, EPIC3 i COPILOT) okazały się jednak rozczarowujące. Nie osiągnięto żadnych wyraźnych korzyści z długotrwałego stosowania niewielkich dawek INF ani w aspekcie wpływu na zejście zakażenia HCV, ani wpływu na rozwój HCC [8]. W tym ostatnim przypadku definitywne wnioski są trudne do sformułowania ze względu na być może niedostateczny czas obserwacji, ale nawet w rozszerzonym badaniu obserwacyjnym HALT-C, trwającym 5 lat, nie udało się wykazać istotnych korzyści z takiego postępowania [9].

Te same rozważania zapewne będą dotyczyć terapii z wykorzystaniem DAA, choć na obecnym etapie doświadczeń z tymi lekami definitywne wnioski są spekulacją. Bardzo wysoka skuteczność terapii *all-oral* w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C pozwoli na szybsze uzyskiwanie SVR, a tym samym na osiąganie zamierzonego efektu terapeutycznego przed dokonaniem się nieodwracalnych zmian morfologicznych w wątrobie, czego skutkiem powinno być zmniejszenie liczby zachorowań na HCC. Są jednak obawy, że u pacjentów z dokonaną marskością wątroby, zwłaszcza w jej objawowej fazie, profilaktyka HCC, pomimo skutecznego leczenia DAA, może być niedostateczna, podobnie jak w przypadku terapii PEG-INF/RBV. Niezbędne są wieloletnie badania obserwacyjne, aby potwierdzić tę tezę.

Podsumowując – jednoznaczne dowody na przeciwnowotworowy charakter terapii anty-HCV są nieliczne, ale dane z kilku kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją dość wyraźnie wskazują na zmniejszenie liczby zachorowań na HCC u osób, które osiągnęły SVR. Potwierdzają to również badania obserwacyjne i kohortowe. Dodatkowo stwierdzono, że istnieje związek pomiędzy SVR a zmniejszeniem liczby zachorowań na HCC, jeżeli eliminacja wirusa skutkuje poprawą histologiczną i regresją włóknienia. U osób z dokonaną marskością wątroby ryzyko rozwoju HCC pomimo skutecznego leczenia przeciwwirusowego jest nadal istotne, co wskazuje na konieczność regularnej kontroli onkologicznej również u pacjentów, którzy uzyskali SVR. Wydaje się, że leczenie podtrzymujące PEG-INF/RBV nie zapobiega powstawaniu HCC i z tego powodu nie powinno być stosowane. Nie wyklucza się, że terapie doustne anty-HCV będą skuteczniej zapobiegały powstawaniu HCC, ale wymaga to dalszych badań, zwłaszcza u osób z zaawansowanym włóknieniem wątroby. Siła dowodowa tych badań może się jednak okazać niedostateczna ze względu na brak uzasadnienia dla nieleczonych grup kontrolnych.

PIŚMIENNICTWO

1. Aghemo A, Colombo M. Hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C: from bench to bedside. Semin Immunopathol 2013; 35: 111-20.
2. Rein DB, Wittenborn JS, Weinbaum CM, et al. Forecasting the morbidity and mortality associated with prevalent cases of pre-cirrhotic chronic hepatitis C in the United states. Dig Liver Dis 2011; 43: 66-72.
3. Thomas DL, Seef LB. Natural history of hepatitis C. Clin Liver Dis 2005; 9: 383-98.
4. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, et al. A sustained virological response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 509-16.
5. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomised trial of effects on interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. Lancet 1995; 346: 1051-5.
6. Singal AK, Singh A, Jaganmohan S, et al. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8: 192-9.
7. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. Hepatology 2010; 52: 833-44.
8. Lok AS, Seef LB, Morgan TR, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. Gastroenterology 2009; 136: 138-48.
9. Lok AS, Everhart JE, Wright EC, et al. Maintenance peginterferon (pegIFN) therapy to prevent hepatocellular carcinoma (HCC) in patients (pts) with advanced chronic hepatitis C (CHC): extended follow-up results from the HALT-C Trial (abstract). Hepatology 2010, AASLD abstract.

PRACA POGLĄDOWA

Nowe możliwości terapii zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C u pacjentów z współwystępowaniem HIV i HCV

New treatment options in HIV/HCV-coinfected patients

Błażej Rozpłochowski
Arleta Kowala-Piaskowska
Iwona Mozer-Lisewska

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

ADRES DO KORESPONDENCJI: Błażej Rozpłochowski, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań, tel.: +48 61 873 93 76, faks: +48 61 877 36 87, e-mail: blazej.rozplochowski@gmail.com

STRESZCZENIE

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C jest częstą chorobą towarzyszącą u pacjentów zakażonych HIV i jedną z częstszych przyczyn zgonów. Dotychczas stosowane leczenie, oparte głównie na podawaniu pegylowanego interferonu α i rybawiryny, cechowało się małą skutecznością i złą tolerancją. Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym pierwszej generacji nie spełniły oczekiwań ze względu na ograniczoną tolerancję i liczne interakcje farmakokinetyczne. Wprowadzenie do terapii leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym drugiej i trzeciej generacji znacząco wpłynęło na poprawę skuteczności wirusologicznej przy stosunkowo rzadko obserwowanych działaniach niepożądanych.

SŁOWA KLUCZOWE: koinfekcja HIV/HCV, zakażenie HCV, zakażenie HIV, leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu C.

ABSTRACT

Chronic hepatitis C is a frequent comorbidity in the human immunodeficiency virus (HIV) population. It is considered to be one of the most frequent causes of mortality. The combination of pegylated interferon α and ribavirin had poor efficacy and bad tolerability. The first generation of directly acting antivirals did not fulfill expectations because of reduced tolerability and several pharmacokinetic interactions. The era of second and third generation directly acting antivirals improved efficacy of therapy. Limited number of adverse reactions is observed.

KEY WORDS: HIV/HCV coinfection, hepatitis C virus infection, human immunodeficiency virus infection, anti-hepatits C virus treatment.

WSTĘP

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C wciąż stanowi poważny problem zdrowotny. Szacuje się, że zakażonych jest 2–3% osób na świecie. Ze względu na drogi szerzenia się wirusa zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) nie dziwi częsta koinfekcja wśród pacjentów zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV). Częstość współwystępowania HIV i HCV oceniana jest na 10–50% na świecie [1]. Zależy ona od czynników środowiskowych i głównych dróg zakażenia w poszczególnych krajach. U osób stosujących narkotyki dożylne wynosi 72–95% [2]. Obecnie obserwuje się wzrastający odsetek zakażeń HCV u mężczyzn zakażonych HIV, którzy mają kontakty seksualne z innymi mężczyznami (*men who have sex with men* – MSM) [3]. Przebieg zakażenia HCV w grupie HIV-pozytywnej jest bardziej gwałtowny. Stwierdza się zdecydowanie wyższy odsetek przejścia ostrego zapalenia w formę przewlekłą. Wyniki dotychczasowych badań wykazały szybszą progresję do marskości wątroby, zwiększoną częstość występowania epizodów dekompensacji marskości, niewydolności tego narządu oraz częstsze pojawianie się raka wątrobowokomórkowego w porównaniu z pacjentami z monoinfekcją HCV [4, 5].

Choroby wątroby są aktualnie drugą po AIDS przyczyną zgonów pacjentów zakażonych HIV [6]. Dlatego

TABELA 1. Trwała odpowiedź wirusologiczna u pacjentów z koinfekcją HIV i HCV nieleczonych dotychczas z powodu przewlekłego zapalenia wątroby typu C. Na podstawie [1], zmodyfikowano

Lek	Odsetek SVR			
	Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3	Genotyp 4
PEG-IFN + RBV	35,6% (*n* = 191)	72,4% (*n* = 152)		32,6% (*n* = 46)
PEG-IFN + RBV + BOC	60,7% (*n* = 61)	–	–	–
PEG-IFN + RBV + TVR	74,0% (*n* = 38)	–	–	–
PEG-IFN + RBV + SOF	91,0% (*n* = 23)			
PEG-IFN + RBV + SMP	79,2% (*n* = 52)	–	–	–
PEG-IFN + RBV + faldaprewir	73,7% (*n* = 227)	–	–	–
SOF + RBV a	76% (*n* = 114)	88,0% (*n* = 26)	67,0% (*n* = 42)	–
SOF + RBV	84% (*n* = 112)	90,0% (*n* = 19)	91,0% (*n* = 57)	84,0% (*n* = 31)
SOF + LDV	100% (*n* = 13)	–	–	–
paritaprewir-r/ombitaswir + dasabuwir + RBV	93,5% (*n* = 31)	–	–	–

też nie budzi wątpliwości potrzeba stosowania leków nowej generacji u pacjentów z koinfekcją HIV i HCV.

DOSTĘPNE LEKI PRZECIWWIRUSOWE

Przez wiele lat w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C stosowano pegylowane interferony α (PEG-IFN-α) z rybawiryną (RBV). Wraz z pojawieniem się pierwszych leków nowej generacji w 2011 r. rozpoczęła się nowa era w leczeniu przewlekłego zakażenia HCV. Obecnie prym wiodą leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (*direct acting antivirals* – DAA). Wiele nowych cząsteczek wciąż pozostaje w fazie badań.

Wśród aktualnie dostępnych leków wyróżnia się DAA pierwszej generacji: boceprewir (BOC), telaprewir (TVR); DAA drugiej generacji: symeprewir (SMP), sofosbuwir (SOF), daklataswir (DCV); oraz DAA trzeciej generacji: ABT-450, ombitaswir (ABT-267), dazabuwir (ABT-333), ledipaswir (LDV) i paritaprewir. Wiele nowych cząsteczek jest aktualnie w fazie badań klinicznych. Leki te dzieli się także ze względu na mechanizm działania na: nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory polimerazy, nienukleotydowe inhibitory polimerazy, inhibitory proteazy, inhibitory NS5A.

Skuteczność poszczególnych terapii, określaną jako trwała odpowiedź wirusologiczna (*sustained virusological response* – SVR), u pacjentów z koinfekcją HIV i HCV nieleczonych dotychczas z powodu przewlekłego zapalenia wątroby typu C przedstawiono w tabeli 1.

Polska Grupa Ekspertów HCV w rekomendacjach na 2014 r. wskazuje, że terapia zakażenia HCV związanego ze współzakażeniem HIV jest identyczna jak w monoinfekcji HCV. Podobnie jak w przypadku innych schorzeń towarzyszących należy uwzględnić możliwe interakcje lekowe [7].

Schematy leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z koinfekcją HIV i HCV rekomendowane przez EACS przedstawiono w tabeli 2.

TABELA 2. Schematy leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z koinfekcją HIV i HCV rekomendowane przez EACS. Na podstawie [8], zmodyfikowano

Genotyp	Terapie bez interferonu	Terapie z interferonem
1 i 4	SOF + RBV	SOF + PEG-IFN/RBV
	SOF + SMP	SMP + PEG-IFN/RBV
	SOF + DCV	DCV + PEG-IFN/RBV
2	SOF + RBV	PEG-IFN/RBV
3	SOF + RBV	SOF + PEG-IFN/RBV
	SOF + DCV + RBV	
5 i 6	jak w genotypie 1 i 4	

ROZPOCZYNANIE LECZENIA

Moment wdrożenia terapii zależy zarówno od zaawansowania zakażenia HIV, jak i stopnia włóknienia wątroby. W przypadku wczesnego stadium zakażenia retrowirusowego (przed rozpoczęciem terapii antyretrowirusowej) rozpoczęcie leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C należy rozważyć przy włóknieniu ocenianym minimum jako F2 w skali Metavir. U pacjentów z liczbą limfocytów T CD4 poniżej 500 komórek/μl zaleca się wczesne włączenie terapii antyretrowirusowej w celu optymalizacji terapii HCV [8]. Schemat postępowania u pacjentów z koinfekcją HIV i HCV przedstawiono na rycinie 1.

PEGYLOWANY INTERFERON α Z RYBAWIRYNĄ

Połączenie PEG-INF-α z RBV stanowi nadal podstawowy schemat leczenia, chociaż wiadomo, że cechuje go niska skuteczność wirusologiczna, na poziomie 40% [9]. Ponadto terapia ta obarczona jest licznymi działaniami niepożądanymi. Jednak ze względu na ograniczony dostęp do nowych leków wciąż należy rozważać tę opcję terapeutyczną. Czas trwania terapii zależy od genotypu oraz uzyskania szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (*rapid viral response* – RVR). Proponowany przez EACS schemat prowadzenia terapii dwulekowej przedstawiono na rycinie 2.

LEKI O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU PRZECIWWIRUSOWYM PIERWSZEJ GENERACJI

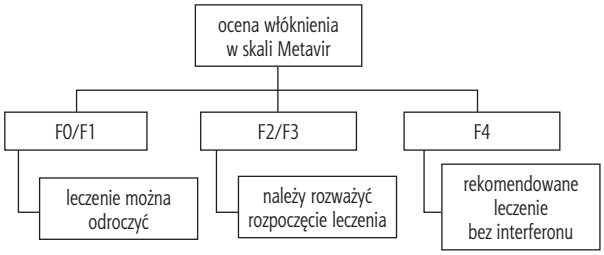
Wprowadzenie terapii zawierających leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym znacznie poprawiło odsetek uzyskania SVR zarówno u pacjentów z monoinfekcją HCV, jak i koinfekcją HIV i HCV. Telaprewir i BOC w skojarzeniu z PEG-INF-α i RBV są wskazane w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego przez genotyp 1 wirusa u dorosłych pacjentów ze skompensowaną chorobą wątroby.

Telaprewir należy podawać doustnie razem z jedzeniem w dawce 1125 mg 2 razy na dobę lub alternatywnie 750 mg co 8 godzin. Leczenie TVR należy rozpocząć w skojarzeniu z PEG-INF-α i RBV i kontynuować przez 12 tygodni, a następnie kontynuować terapię dwulekową przez 36 tygodni [8].

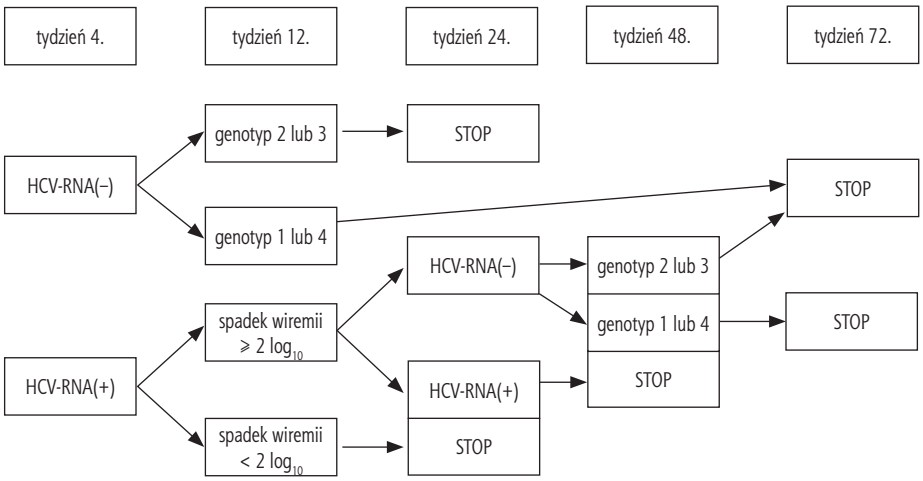
W badaniu 110 – badaniu II fazy z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanym placebo – wykazano istotnie wyższy odsetek SVR w grupie osób otrzymujących PEG-IFN + RBV + TVR (74%) w porównaniu z chorymi otrzymującymi PEG-IFN + RBV (45%). W tym samym badaniu stwierdzono również częstsze występowanie poważnych działań niepożądanych u chorych leczonych PEG-IFN + RBV + TVR [10]. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem TVR należą niedokrwistość, ból odbytnicy, wysypka, świąd, dyskomfort okolicy odbytu. Należy podkreślić, że ze względu na interakcje TVR nie może być stosowany u pacjentów otrzymujących leczenie antyretrowirusowe zawierające inhibitory proteazy bustowane rytonawirem. Wzmożoną czujność trzeba zachować w przypadku stosowania tenofowiru z uwagi na możliwe nasilone powikłania nerkowe.

Boceprewir jest podawany doustnie w dawce 800 mg 3 razy na dobę z posiłkiem lub lekką przekąską. Zalecany czas trwania leczenia wynosi 48 tygodni: 4 tygodnie terapii dwulekowej w schemacie PEG-IFN + RBV, a następnie 44 tygodnie terapii trójlekowej w schemacie PEG-IFN + RBV + BOC [8].

W badaniu P05411 porównującym skuteczność terapii PEG-IFN + RBV + BOC i PEG-IFN + RBV wskaźnik SVR wyniósł 62,5% u osób leczonych PEG-IFN +



RYCINA 1. Postępowanie z pacjentami HIV-pozytywnymi z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. Na podstawie [8], zmodyfikowano



RYCINA 2. Schemat prowadzenia terapii dwulekowej u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV i HIV. Na podstawie [8], zmodyfikowano

RBV + BOC i 29,4% u osób leczonych tylko PEG-IFN + RBV. Stwierdzono również częstsze występowanie działań niepożądanych w grupie osób leczonych PEG-IFN + RBV + BOC [11]. Wśród skutków ubocznych najczęściej wymienia się zawroty głowy, brak apetytu, kaszel, zaburzenia smaku i wysypkę. Ze względu na interakcje farmakokinetyczne BOC nie może być stosowany u pacjentów leczonych inhibitorami proteazy bustowanymi rytonawirem oraz nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy.

Ze względu na liczne ograniczenia i możliwe działania niepożądane aktualnie terapie z TVR i BOC są rekomendowane jedynie wówczas, gdy nie ma dostępu do leków nowszej generacji, a zaawansowanie choroby nie pozwala na odroczenie leczenia do czasu dostępności nowych leków [8, 12].

LEKI O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU PRZECIWWIRUSOWYM DRUGIEJ GENERACJI

Sofosbuwir jest inhibitorem polimerazy NS5B wykazującym aktywność wobec wszystkich genotypów HCV. Zalecana dawka to jedna tabletka 400 mg przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem.

W otwartym badaniu klinicznym PHOTON-1 oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność 12- lub 24-tygodniowego leczenia SOF i RBV u osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym wirusem genotypu 1, 2 lub 3 z równoczesnym zakażeniem HIV-1. Odsetki SVR wynosiły kolejno 76% w grupie osób zakażonych genotypem 1 (wcześniej nieleczeni), 93% w grupie osób zakażonych genotypem 2 i 3 (wcześniej leczeni) i 75% w grupie osób zakażonych genotypem 2 i 3 (wcześniej nieleczeni) [13]. Sofosbuwir jest lekiem dobrze tolerowanym. Nie wchodzi też w interakcje farmakokinetyczne z lekami antyretrowirusowymi, co stanowi jego dodatkowy atut [14].

Symeprewir należy do grupy inhibitorów proteazy NS3/4A. Zalecana dawka to jedna kapsułka 150 mg raz na dobę przyjmowana z jedzeniem. Lek jest przeznaczony dla pacjentów zarażonych genotypem 1 i 4. Skuteczność leczenia oceniano w otwartym badaniu III fazy C212. Wcześniej nieleczeni pacjenci bez marskości wątroby oraz pacjenci z wcześniejszym nawrotem otrzymywali przez 12 tygodni raz na dobę dawkę 150 mg SMP oraz PEG-INF-α2a i RBV, a następnie przez 12 lub 36 tygodni PEG-INF-α2a i RBV. Pacjenci z wcześniejszym brakiem odpowiedzi i wszyscy z marskością wątroby otrzymywali przez 36 tygodni PEG-INF-α2a i RBV po początkowych 12 tygodniach leczenia SMP w skojarzeniu z PEG-INF-α2a i RBV. Szybką odpowiedź wirusologiczną uzyskało odpowiednio 70% (37/53), 93% (14/15), 80% (8/10) i 36% (10/28) leczonych SMP pacjentów wcześniej nieleczonych, z wcześniejszym nawrotem, z wcześniejszą częściową odpowiedzią i z wcześniejszym brakiem odpowiedzi. U tych pacjentów SVR12 wyniosły odpowiednio 89%, 93%, 75% i 90% [15].

Symeprewir wchodzi w interakcje farmakokinetyczne z inhibitorami proteazy bustowanymi rytonawirem i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy.

TABELA 3. Wyniki badania PHOTON-1 u pacjentów wcześniej nieleczonych

Genotyp	*N*	SVR12	95% CI
1	114	87 (76%)	(67–84%)
2	26	23 (88%)	(70–98%)
3	24	22 (92%)	(51–80%)

TERAPIE BEZ INTERFERONU

Terapie bez użycia interferonu stanowią aktualnie przedmiot zainteresowań zarówno w przypadku pacjentów z monoinfekcją HCV, jak i z koinfekcją HIV i HCV.

W badaniu PHOTON-1 oceniano SVR u pacjentów zakażonych HIV i HCV, którzy otrzymywali doustnie SOF oraz RBV. Wyniki tego badania przedstawiono w tabeli 3. Do najczęstszych działań niepożądanych należały zmęczenie, bezsenność, bóle głowy oraz mdłości. Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych związanych z przebiegiem zakażenia HIV [13].

Z kolei w innym, niewielkim badaniu klinicznym oceniano skuteczność terapii zawierającej LDV i SOF u 13 pacjentów z koinfekcją HIV i HCV (genotyp 1). Terapia była bardzo dobrze tolerowana, a SVR osiągnęło 100% chorych [16]. Stwierdzono jednak, że preparat zawierający LDV i SOF zwiększa narażenie na tenofowir, zwłaszcza gdy jest stosowany w skojarzeniu ze schematem leczenia HIV zawierającym tenofowir oraz rytonawir lub kobicystat.

W badaniu LEAGUE-1 oceniano skuteczność terapii, w skład której wchodził DCV z SMP. Pacjenci z genotypem 1a przez 24 tygodnie otrzymywali DCV, SMP oraz dodatkowo RBV. Trwała odpowiedź wirusologiczna w tej grupie wyniosła 67%. Chorzy z genotypem 1b otrzymywali przez 12 tygodni DCV i SMP, a część z nich dodatkowo RBV. Następnie chorych ponownie randomizowano – część kontynuowała leczenie przez 12 tygodni, a część podlegała obserwacji. Trwała odpowiedź wirusologiczna w tej grupie wyniosła 82% [17].

W badaniu TURQUOISE-I oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii złożonej z parita-

TABELA 4. Interakcje pomiędzy wybranymi lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym oraz lekami antyretrowirusowymi. Na podstawie [8], zmodyfikowano

Lek	Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy					Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy				Inhibitory preoteazy			Inhibitory integrazy			Inhibitory korecepto-ra ccr-5
	abakawir	emtrycytabina	lamiwudyna	tenofowir	zydowudyna	efawirenz	etrawiryna	newirapina	rilpiwiryna	atazanawir/rytonawir	darunawir/rytonawir	lopinawir/rytonawir	dolutegrawir	elwitegrawir/ kobicystat	raltegrawir	marawirok
Boceprewir																
Telaprewir																
Symeprewir																
Sofosbuwir																

nie stwierdza się ewidentnych interakcji | potencjalne interakcje | interakcje

prewiru bustowanego rytonawirem, ombitaswiru, dazabuwiru i RBV u pacjentów z koinfekcją HIV i HCV (genotyp 1). Badanie wciąż trwa, a dotychczasowe wyniki wykazały, że wśród pacjentów leczonych przez 12 tygodni SVR4 wynosi 93,5% (SVR12 – 93,5%), a wśród pacjentów leczonych 24 tygodnie 96,9% [18].

Należy pamiętać, że takiego schematu nie można stosować u pacjentów, którzy nie otrzymują leczenia antyretrowirusowego. Ponadto połączenie z atazanawirem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju hiperbilirubinemii. Przeciwwskazane jest także stosowanie innych niż rylpiwiryna nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy oraz lopinawiru.

INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE

Jednoczesne prowadzenie terapii przeciwwirusowej przewlekłego zapalenia wątroby typu C oraz terapii antyretrowirusowej u pacjentów z koinfekcją HIV i HCV jest szczególnie trudne ze względu na liczne interakcje lekowe. Dlatego też należy uwzględnić potencjalnie wspólnie wykorzystywane szlaki metaboliczne. Połączenia niektórych preparatów są przeciwwskazane, inne natomiast wymagają modyfikacji dawek. Największe ryzyko interakcji wiąże się z inhibitorami proteazy NS3.

Boceprewir oraz TVR (inhibitory i substraty dla CYP3A) ze względu na liczne interakcje farmakokinetyczne z lekami antyretrowirusowymi nie są aktualnie rekomendowane u pacjentów z koinfekcją HCV i HIV.

Symeprewir jest substratem i inhibitorem CYP3A4 oraz enzymów glikoproteiny p (P-gp). Ponadto jest też inhibitorem transportera OATP1B1/3. Stanowi to podstawę licznych ograniczeń stosowania leków antyretrowirusowych. Chorzy leczeni SMV mogą otrzymywać terapię antyretrowirusową opartą m.in. na raltegrawirze, dolutegrawirze, rylpiwirynie i tenefowirze.

Z kolei SOF nie jest metabolizowany przez układ cytochromu P450. Stanowi substrat dla P-gp. Dlatego też może być bezpiecznie stosowany z większością leków antyretrowirusowych. Połączenie SOF z LDV podobnie jak sam SOF cechuje się niskim ryzykiem interakcji. U pacjentów, u których w skład terapii antyretrowirusowej wchodziły tenofowir oraz inhibitory proteazy, obserwowano zwiększone narażenie na tenofowir.

Interakcje pomiędzy DAA i lekami antyretrowirusowymi wymagają dalszych szczegółowych badań w celu wypracowania optymalnych schematów terapeutycznych.

Interakcje pomiędzy wybranymi DAA oraz lekami antyretrowirusowymi przedstawiono w tabeli 4 [8].

PODSUMOWANIE

Pacjenci z koinfekcją HIV i HCV stanowią szczególną grupę adresatów leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C. Dotychczas stosowane terapie, oparte na PEG-INF-α i RBV, charakteryzowały się złą tolerancją i niską skutecznością. Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym pierwszej generacji nie przyniosły oczekiwanych efektów. Wyniki badań nowych cząsteczek, w tym tych stosowanych w terapiach bez INF, są bardzo obiecujące. Pewną trudnością w prowadzeniu optymalnego leczenia są interakcje farmakokinetyczne pomiędzy DAA i lekami antyretrowirusowymi. Ze względu na wysoki koszt nowych

terapii należy mieć świadomość, że powszechne ich wprowadzenie to odległa przyszłość.

PIŚMIENNICTWO

1. Coppola N, Martini S, Pisaturo M, et al. Treatment of chronic hepatitis C in patients with HIV/HCV coinfection. World J Virol 2015; 4: 1-12.
2. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. J Hepatol 2006; 44: 6-9.
3. van der Helm JJ, Prins M, del Amo J, et al. The hepatitis C epidemic among HIV-positive MSM: incidence estimates from 1990 to 2007. AIDS 2011; 25: 1083-91.
4. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, et al. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. AIDS 2008; 22: 1979-91.
5. Lo Re V, Tate J, Kallan M, et al. Increased risk of hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma in HIV/HCV-co-infected patients compared to HCV-mono-infected patients despite combination antiretroviral therapy [abstract WEAB0102]. Presented at: 19th International AIDS Conference, Washington, D. C., 2012. http://pag.aids2012.org/ Abstracts.aspx-?SID=213&AID=17867. Accessed 25 September 2014.
6. Smith C, Sabin CA, Lundgren JD, et al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D: A: D Study. AIDS 2010; 24: 1537-48.
7. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarska A i wsp. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2014. Przegl Epidemiol 2014; 68: 571-6.
8. Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. HIV Med 2008; 9: 82-8.
9. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. N Engl J Med 2004; 351: 438-50.
10. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. Ann Intern Med 2013; 159: 86-96.
11. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. Lancet Infect Dis 2013; 13: 597-605.
12. Horban A. Podlasin R., Cholewińska G i wsp. Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS, Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, Wrocław-Warszawa 2014.
13. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. JAMA 2014; 312: 353-61.
14. Koff RS. The efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. Aliment Pharmacol Ther 2014; 39: 478-87.
15. Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin C, et al. Simeprevir (TMC435) with pegylated interferon/ribavirin in patients coinfected with HCV genotype 1 and HIV-1: a phase 3 study. Clin Infect Dis 2014; 59: 1579-87.
16. Osinusi A, Townsend K, Nelson A, et al. Use of sofosbuvir/ledipasvir fixed dose combination for treatment of HCV genotype-1 in patients coinfected with HIV. Program and abstracts of the 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. London, England, April 9-13, 2014: Abstract 14.
17. Zeuzem S, Hezode C, Bronowicki JPP, et al. Daclatasvir in combination with simeprevir ± ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2014). Boston, March 3-6, 2014: Abstract 28LB.
18. Sulkowski M, Eron J, Wyles D. TURQUOISE-I: safety and efficacy of ABT-450/r/ombitasvir, dasabuvir, and ribavirin in patients co-infected with hepatitis C and HIV-1. Program and abstracts of the 20th International AIDS Conference. Melbourne, Australia, July 20-25, 2014: Abstract MOAB0104LB.

 DOI: 10.5114/hepatologia.2015.51780

PRACA POGLĄDOWA

Czy zaburzenia regulacji hepcydyny wpływają na mechanizmy odporności i nadmierne gromadzenie żelaza w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C?

Does impaired hepcidin regulation influence mechanisms of immune response and excessive iron accumulation in chronic hepatitis C?

Joanna Markiewicz
Katarzyna Sikorska

Zakład Medycyny Tropikalnej i Epidemiologii,
Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. med. Katarzyna Sikorska, Zakład Medycyny Tropikalnej i Epidemiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Powstania Styczniowego 9b, 81-519 Gdynia, tel.: +48 58 349 17 04, e-mail: ksikorska@gumed.edu.pl

STRESZCZENIE

Nadmierne gromadzenie żelaza stwierdza się w blisko 30% przypadków przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (PZW typu C). Stanowi ono czynnik ryzyka niepomyślnego przebiegu choroby z szybkim postępem włóknienia wątroby do marskości i hepatokancerogenezy. Przedmiotem prac badawczych jest także związek patologicznego gromadzenia żelaza ze skutecznością leczenia przeciwwirusowego oraz mechanizmami stresu oksydacyjnego z indukcją zaburzeń metabolicznych, w tym insulinooporności w PZW typu C. Głównym czynnikiem odpowiadającym za utrzymanie homeostazy żelaza jest hepcydyna, peptyd z grupy defensyn o aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej, silnie zintegrowany z reakcją o charakterze zapalnym. W badaniach eksperymentalnych ekspresja genomu HCV, jak również jego białek niestrukturalnych wiąże się z hamowaniem syntezy hepcydyny. Rola hepcydyny w mechanizmach odporności w PZW typu C nie jest jednoznacznie określona.

SŁOWA KLUCZOWE: przewlekłe zapalenie wątroby typu C, żelazo, hepcydyna, stres oksydacyjny, interferon α.

ABSTRACT

Excessive iron accumulation is observed in nearly 30% of cases of chronic hepatitis C (CHC). It is an important risk factor of unfavorable course of the disease with rapid progression of liver fibrosis, cirrhosis and hepatocarcinogenesis. Research is carried out to assess an association of iron overload in CHC with the efficacy of antiviral treatment, and the mechanisms of oxidative stress, metabolic disorders, including insulin resistance. Hepcidin is a main factor responsible for body iron homeostasis. This peptide belongs to defensins' group, possesses antibacterial and antifungal activity, and is strongly integrated with the inflammatory response. Experimental studies proved that the expression of the HCV genome as well as the nonstructural proteins is associated with inhibition of hepcidin synthesis. The role of hepcidin in the mechanisms of immunity in CHC is not clearly defined.

KEY WORDS: chronic hepatitis C, iron, hepcidin, oxidative stress, interferon-α.

WPROWADZENIE

Serologiczne markery zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) są wykrywane u mieszkańców Europy z częstością wynoszącą 0,1–6,0% [1]. U blisko 20% zakażonych wystąpią prawdopodobnie późne następstwa choroby, takie jak marskość wątroby i rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) [2]. Nadmierne gromadzenie żelaza stwierdza się w ok. 30% przypadków przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (PZW typu C). U chorych na etapie znacznego zaawansowania włóknienia zaburzenia te są jeszcze częstsze, podobnie u pacjentów, u których rozwija

się HCC. Wydaje się, że nadmierne gromadzenie żelaza jest silnym niezależnym czynnikiem ryzyka niepomyślnego przebiegu choroby, z szybkim postępem włóknienia wątroby do marskości oraz indukcją hepatokancerogenezy. Prawdopodobnie niekorzystnie modyfikuje także przebieg nawrotu zakażenia HCV po przeszczepie wątroby, może też mieć związek ze wznową HCC u chorych kwalifikowanych do transplantacji z rozpoznaniem tego nowotworu [3, 4]. W badaniach eksperymentalnych ekspresja genomu HCV, jak również jego białek niestrukturalnych wiąże się z hamowaniem syntezy hepcydyny – peptydu będącego głównym regulatorem homeostazy żelaza w organizmie ludzkim [5, 6].

HOMEOSTAZA ŻELAZA W ORGANIZMIE CZŁOWIEKA

Żelazo odgrywa podstawową rolę w zachowaniu równowagi wielu systemów biologicznych. Jest ona osiągana dzięki dynamicznej regulacji stężenia żelaza w przestrzeni wewnątrzkomórkowej i pozakomórkowej. Pierwiastek ten jako integralny składnik różnych białek enzymatycznych jest niezbędny do syntezy RNA, DNA, tworzenia ATP w łańcuchu oddechowym, regulacji ekspresji genów, transportu i magazynowania tlenu. Szereg skomplikowanych mechanizmów kontroluje absorpcję żelaza z przewodu pokarmowego, jego transport przez błony komórkowe, pulę krążącego w osoczu żelaza związanego z transferyną, pobór jonów żelaza z przestrzeni pozakomórkowej, łączenie ich z ferrytyną oraz uwalnianie z gromadzących go tkanek w momencie wzrostu zapotrzebowania na białka, których funkcje zależą od aktywnych centrów zawierających żelazo. Najważniejszą funkcję w gromadzeniu i uwalnianiu żelaza pełnią enterocyty, erytroblasty, hepatocyty i makrofagi.

Metabolizm żelaza w komórkach ssaków jest kontrolowany przez dwa białka IRP (*iron regulatory protein*) – IRP1 oraz IRP2 [7]. Białka IRP, poprzez bezpośredni kontakt z pulą wolnego żelaza w cytoplazmie, są zaangażowane w posttranskrypcyjną regulację szeregu molekuł, tj. receptora transferyny 1 (*transferrin receptor 1* – TfR1), ferrytyny, nośnika metali dwuwartościowych (*divalent metal transporter* 1 – DMT1) oraz ferroportyny, związanych z cyrkulacją żelaza. Ferroportyna jest jak dotąd jedynym poznanym białkiem eksportującym żelazo na zewnątrz komórki. Kontrola nad produkcją wspomnianych białek jest dostosowana do aktualnych wymagań metabolicznych komórek i wymaganego poziomu ochrony przed zmieniającą się dynamicznie zawartością jonów żelaza Fe(II), biorących udział w produkcji toksycznych form tlenu – wolnych rodników [8].

Transferyna jest głównym białkiem transportującym żelazo w surowicy. Cząstka transferyny (apotransferyna) jest glikoproteiną, która odwracalnie łączy się z dwoma trójwartościowymi jonami żelaza (holotransferyna). Fizjologicznie prawidłowy poziom wysycenia transferyny żelazem wynosi 20–30%. Transport żelaza do komórek, z wyjątkiem dojrzałych enterocytów, odbywa się poprzez przyłączenie holotransferyny do receptorów komórkowych TfR1 i TfR2. W większości komórek intensywność absorpcji żelaza do wnętrza komórki jest regulowana ekspresją receptorów TfR1. Synteza TfR2 odbywa się głównie w hepatocytach, gdzie zasadniczo ten receptor odpowiada za przyswajanie żelaza związanego z transferyną [9].

Hepatocyty odgrywają ważną rolę w utrzymaniu równowagi żelazowej. Stanowią podstawowy magazyn gromadzący żelazo i podstawowe miejsce ekspresji hepcydyny – peptydu, który jest istotnym regulatorem zawartości żelaza w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Żelazo jest transportowane do hepatocytów zarówno w formie związanej, jak i niezwiązanej z transferyną. Zgromadzone w komórce wątrobowej żelazo podlega związaniu z ferrytyną. Ferrytyna składa się z dwóch podjednostek – ciężkiej i lekkiej, z których podjednostka ciężka przeważa w mózgu, sercu i nerkach, natomiast podjednostka lekka w organach magazynujących fizjologicznie żelazo (m.in. w wątrobie i śledzionie) [10]. W niewielkim stężeniu ferrytyna jest obecna również w surowicy. W sytuacji nadmiernego gromadzenia żelaza w organizmie jej stężenie się zwiększa, dzięki czemu białko to staje się pośrednim markerem wykorzystywanym klinicznie w diagnostyce zaburzeń gospodarki żelazowej.

Główną rolą ferrytyny jest utrzymanie wewnątrzkomórkowej równowagi żelaza poprzez związanie atomów żelaza, kontrolowanie puli żelaza niezwiązanego (*labile iron pool* – LIP), co składa się na ochronę przed potencjalnym toksycznym działaniem jonów metalu wewnątrz komórki. Gdy zapotrzebowanie na żelazo wzrasta, jego jony są uwalniane z kompleksu z ferrytyną i transportowane na zewnątrz komórki przez system ferroportyna/ceruloplazmina. Regulacja produkcji ferrytyny nie tylko wiąże się ze stężeniem żelaza, lecz także zależy od aktywności zapalnej, cytokin (TNF, IL-1α, IL-1β, IL-6), czynników wzrostu (IGF-1) i hormonów (T3, TRH, insulina) [10].

HEPCYDYNA I HOMEOSTAZA ŻELAZA

Hepcydyna jest głównym peptydem odpowiedzialnym za utrzymanie zrównoważonej gospodarki żelazowej w organizmie człowieka. Jej obecność wykryto w surowicy oraz moczu i początkowo identyfikowano ją jako białko hormonalne o właściwościach przeciw-

bakteryjnych i przeciwgrzybiczych [11]. Jednocześnie z odkryciem hepcydyny Pigeon i wsp. w badaniach eksperymentalnych wykazali nasilenie ekspresji mRNA hepcydyny w czasie wzrostu stężenia żelaza w mysich wątrobach [12]. Odkrycie przez Nicolas i wsp. związku pomiędzy inaktywacją genu kodującego mysią hepcydynę (HAMP) z masywną akumulacją żelaza w wątrobie i trzustce porównywano do odkrycia roli insuliny w regulacji glikemii. Badacze nie obserwowali jednak nadmiernego gromadzenia w śledzionie, mimo że jest ona narządem bogatym w makrofagi, które intensywnie uczestniczą w wewnątrzustrojowej gospodarce żelazem. Nadekspresja genu HAMP u myszy transgenicznych prowadziła jednak do zagrażającej życiu anemii z niedoboru żelaza [13]. Ważna rola hepcydyny w regulacji metabolizmu żelaza w organizmie ludzkim została potwierdzona przez obserwację mutacji genu kodującego hepcydynę. Wyniki obserwacji klinicznych potwierdzają, że upośledzona synteza hepcydyny prowadzi do szybko rosnącego przeładowania żelazem, które objawia się uszkodzeniem wielonarządowym w młodym wieku [14]. Hepcydyna kontroluje zawartość żelaza w przestrzeni zewnątrzkomórkowej i działa jako główne białko hamujące uwalnianie żelaza z enterocytów i makrofagów do krwi. Interakcja hepcydyny z błonowym białkiem ferroportyną jest podstawowym mechanizmem wpływającym na natężenie eksportu żelaza z komórki do krwi [15]. Specyficzne połączenie hepcydyny z ferroportyną powoduje degradację cząsteczki ferroportyny, a następnie zahamowanie wypływu żelaza. Zwiększenie stężenia żelaza w surowicy i hepatocytach lub pojawienie się stanu zapalnego najsilniej indukują ekspresję hepcydyny. Niedokrwienie, niedobór żelaza oraz stymulacja erytropoezy są najważniejszymi inhibitorami produkcji hepcydyny. Niedobór hepcydyny powoduje zachowanie aktywności ferroportyny, a tym samym utrzymanie stałego transportu żelaza do przestrzeni pozakomórkowej. W stanach niedoboru hepcydyny i utraty jej funkcji dochodzi do ciągłego zwiększania się stężenia żelaza w surowicy oraz wzrostu wysycenia nim transferyny, a w konsekwencji do gromadzenia się tego pierwiastka w wątrobie i innych narządach, co przyczynia się do systematycznego postępu uszkodzeń tkankowych.

Ekspresja genu hepcydyny jest regulowana przez szereg mechanizmów, w tym molekuły sygnałowe, czynniki transkrypcyjne oraz białka kontrolujące. Jednym z ważniejszych białek (specyficznych dla komórki wątrobowej) jest hemojuwelina (*hemojuvelin* – HJV), która wpływa na kontrolę transkrypcji hepcydyny. Mutacja w genie kodującym to białko prowadzi do rzadko występującej hemochromatozy młodzieńczej, charakteryzującej się bardzo złośliwym przebiegiem zespołu patologicznego gromadzenia żelaza i ujawnieniem niewydolności wielu narządów w młodym wieku, podobnie jak w mutacji genu hepcydyny [9].

Do nasilenia syntezy hepcydyny w stanie zapalnym dochodzi za pośrednictwem interleukiny 6 (IL-6), która stymuluje transkrypcję peptydu poprzez szlak STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*) [16]. Druga ścieżka pobudzenia transkrypcji hepcydyny wiąże się z wpływem żelaza na indukcję białek morfogenetycznych kości (*bone morphogenic protein* – BMP) oraz fosforylację białka Smad. Ta ścieżka zależy od hemojuweliny, która odgrywa w niej rolę koreceptora [17]. W trzeciej możliwej ścieżce regulacji ekspresji hepcydyny postulowany jest mechanizm jej pobudzenia poprzez tworzenie kompleksu prawidłowego białka HFE z TfR2 pod wpływem rosnącego wysycenia transferyny żelazem, z aktywowaniem kaskady kinaz regulowanych sygnałem zewnątrzkomórkowym 1 i 2 (*extracellular signal-regulated kinases* – ERK) i p38 kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (*mitogen activated protein kinase* – MAPK) [9]. Rozwój wiedzy o kluczowej roli hepcydyny w metabolizmie żelaza, mechanizmach kontrolujących jej ekspresję i powiązaniach z aktywnością procesu zapalnego otworzył drogę do badań nad potencjalnym wykorzystaniem jej samej oraz szlaków regulujących jej syntezę w leczeniu wybranych schorzeń, gdy korzystne wydaje się antagonizowanie wpływu hepcydyny albo przełamanie represji jej sekrecji [18].

NADMIERNE GROMADZENIE ŻELAZA W PRZEWLEKŁYM WIRUSOWYM ZAPALENIU WĄTROBY TYPU C

Ciekawy wydaje się opisywany związek nadmiernego gromadzenia żelaza z przebiegiem klinicznym PZW typu C. Pierwsze doniesienia na temat zaburzeń homeostazy żelaza w przewlekłym zakażeniu HCV pojawiły się w latach 1992–1996. U 10–40% pacjentów z tą chorobą obserwowano zwiększone stężenia żelaza i ferrytyny w surowicy, wyższy odsetek wysycenia żelazem transferyny oraz nasilone spichrzanie żelaza w hepatocytach. Odsetek ten zwiększał się wraz z zaawansowaniem choroby wątroby [19, 20]. Niemniej kliniczne obserwacje na temat wpływu nadmiernego gromadzenia żelaza na patogenezę PZW typu C i jego znaczenie jako czynnika prognostycznego są niejednoznaczne. Publikowane są wyniki badań potwierdzających, że żelazo związane m.in. z mechanizmami stresu oksydacyjnego jest silnym niezależnym czynnikiem wpływającym na intensywność odpowiedzi zapalnej, postęp włóknienia wątroby, a także rozwój HCC [21, 22]. Część autorów podnosi znaczenie stresu oksydacyjnego, nasilającego się w warunkach nadmiernego gromadzenia żelaza, w rozwoju insulinooporności

i zaburzeń metabolizmu lipidów indukowanych zakażeniem HCV [23]. Inne od analiz wskazujących na silny, niezależny i niekorzystny prognostycznie związek żelaza z patogenezą PZW typu C są wyniki badań, w których obecność patologicznych złogów żelaza w hepatocytach jest interpretowana jako jedynie wtórna do przebiegu PZW typu C składowa towarzysząca aktywnemu procesowi zapalnemu i włóknieniu, sama niewpływająca na postęp choroby wątroby [24]. Wydaje się, że ważny jest związek gromadzenia żelaza z efektem leczenia przeciwwirusowego. W badaniach z randomizacją, w których porównywano dwie grupy pacjentów z PZW typu C – pierwszą leczoną upustami krwi, a następnie interferonem niepegylowanym, drugą interferonem – stwierdzono większą efektywność terapii w grupie pierwszej. Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że zastosowanie upustów krwi jako środka wspomagającego może zwiększyć skuteczność monoterapii interferonem niepegylowanym [25]. Analizowano ponadto związek gromadzenia żelaza z osiąganiem trwałej odpowiedzi wirusologicznej (*sustained viral response* – SVR) po leczeniu interferonem pegylowanym z rybawiryną. Stwierdzono, że upusty krwi prowadzące do zmniejszenia puli żelaza w organizmie przed wyżej wymienioną skojarzoną terapią przeciwwirusową nie wpływają statystycznie istotnie na jej powodzenie, mimo że potwierdzana była stosunkowo silna tendencja do osiągania SVR u wcześniej nieleczonych pacjentów, u których wykonywano upusty krwi [26, 27]. W dyskusji nad zasadnością stosowania upustów krwi u chorych z PZW typu C i objawami hemosyderozy nie ulega wątpliwości, że tego rodzaju terapia powinna być skierowana do osób zakażonych HCV i chorujących na dziedziczną HFE-hemochromatozę, u których stwierdza się kliniczne objawy nadmiernego gromadzenia żelaza. Pacjenci ci wymagają systematycznej kontroli parametrów gospodarki żelazem, nawet gdy uzyskają pożądany, trwały efekt leczenia przeciwwirusowego [28]. W obserwacjach badaczy z Japonii i Włoch zastosowanie upustów krwi u chorych z PZW typu C, niezależnie od genetycznych uwarunkowań nadmiernego gromadzenia żelaza, powodowało zmniejszenie aktywności aminotransferaz oraz poprawę w analizie wskaźników aktywności zapalnej i włóknienia wątroby ocenianych histopatologicznie [29, 30].

HEPCYDYNA W PRZEWLEKŁYM WIRUSOWYM ZAPALENIU WĄTROBY TYPU C

Wirus HCV jest wirusem RNA należącym do rodzaju *Hepacivirus* z rodziny *Flaviviridae*. Pojedyncza nić RNA jest zbudowana z trzech fragmentów: krótkiego regionu 5' odpowiedzialnego za inicjację syntezy nici dodatniej w trakcie replikacji HCV; długiego fragmentu kodującego białka strukturalne (rdzeniowe C oraz powierzchniowe E1, E2) oraz białka niestrukturalne (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B); końcowy fragment RNA to region 3' inicjujący tworzenie nici ujemnej podczas replikacji HCV RNA. Patogeneza przewlekłego wirusowego zakażenia HCV wiąże się z mechanizmami immunologicznymi zarówno wrodzonymi, jak i nabytymi, na które wpływają białka wirusa. Białka E1, E2, NS3, NS4A, NS5A i NS5B uaktywniają kompleks mechanizmów związanych z syntezą interferonów (INF) oraz innych cytokin, a redukują aktywność komórek NK, komórek Kupfera, komórek dendrytycznych oraz limfocytów T [31].

Indukcja stresu oksydacyjnego przez HCV jest kolejnym ważnym elementem patogenezy PZW typu C. Obserwuje się wpływ białek rdzeniowych oraz niestrukturalnych wirusa HCV na wzrost produkcji wolnych rodników (*reactive oxygen species* – ROS) [32]. Nasilenie stresu oksydacyjnego towarzyszące zaostrzeniu stanu zapalnego i stymulacji fibrynogenezy może sprzyjać niepomyślnemu przebiegowi PZW typu C. Nadprodukcja ROS, która prowadzi do niestabilności DNA i zwiększa ryzyko mutagenezy, hipotetycznie stanowi czynnik ryzyka rozwoju HCC. Sam stres oksydacyjny jest ściśle związany również z wewnątrzkomórkowymi zaburzeniami równowagi żelazowej. Silna aktywność oksydacyjna jego jonów oznacza wzrost natężenia stresu oksydacyjnego. Mechanizmy te indukują i regulują aktywność enzymów obrony antyoksydacyjnej, która – jak wykazały badania eksperymentalne – ulega osłabieniu na skutek oddziaływania białek HCV [33, 34].

Stres oksydacyjny obniża ekspresję hepcydyny

Wyniki badań eksperymentalnych na modelach wykazujących ekspresję białek HCV, w tym liniach komórkowych oraz myszach transgenicznych, przyczyniły się do postawienia tezy o roli stresu oksydacyjnego jako czynnika indukującego patologiczne gromadzenie żelaza poprzez hamowanie ekspresji hepcydyny [5, 6]. Miałoby do tego dochodzić na skutek hamowania, w warunkach stresu oksydacyjnego indukowanego HCV, przyłączania czynników transkrypcyjnych STAT3 oraz C/EBP-α, pełniących funkcję aktywatorów, do promotora genu kodującego hepcydynę. Te odkrycia stały się podstawą twierdzenia, że właśnie inaktywacja syntezy hepcydyny odpowiada za rozwój nadmiernego gromadzenia żelaza w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C. Wprawdzie przedstawiony patomechanizm wydawał się przekonujący, jednak niedosyt pozostawiało pominięcie wpływu reakcji zapalnej, która jest integralnym

elementem przewlekłej choroby wątroby w zakażeniu HCV, na regulację hepcydyny zależną od IL-6/STAT. Znaczenia tego mechanizmu nie uwzględniały badania eksperymentalne z wykorzystaniem replikonu i myszy transgenicznych potwierdzające zahamowanie syntezy hepcydyny w komórkach wykazujących ekspresję białek HCV. Brak właściwego modelu odwzorowującego naturalny przebieg choroby u człowieka utrudnił pełne zrozumienie patogenezy spichrzania żelaza w PZW typu C i właściwą interpretację roli hepcydyny w tej chorobie.

Zmniejszona sekrecja hepcydyny nie koreluje z wykładnikami nadmiernego gromadzenia żelaza u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C

Zmniejszenie stężenia hepcydyny w surowicy oraz ekspresji hepcydyny w tkance wątrobowej potwierdzono w badaniach klinicznych u chorych z PZW typu C. Niższy poziom ekspresji hepcydyny w tkance wątrobowej obserwowano u pacjentów przewlekle zakażonych HCV w porównaniu z chorymi z rozpoznaniem innych przewlekłych chorób wątroby, w tym z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B [35–37]. Związek hepcydyny z aktywnością PZW typu C potwierdziły także obserwacje pacjentów leczonych przeciwwirusowo interferonem pegylowanym i rybawiryną, u których osiągnięcie SVR wiązało się ze wzrostem stężenia hepcydyny w surowicy [38].

Obserwacje kliniczne, choć wskazywały na zmniejszenie produkcji hepcydyny, nie przyniosły przekonujących dowodów, które pozwalałyby na jednoznaczną identyfikację tych zaburzeń jako czynnika sprawczego patologicznego gromadzenia żelaza w PZW typu C. Stężenie hepcydyny w surowicy korelowało ze stężeniami żelaza, ferrytyny i wysyceniem transferyny w surowicy bądź ze zwiększonym stężeniem ferrytyny [38, 39]. Podobnie poziom transkryptu mRNA hepcydyny w bioptatach wątroby albo korelował u części autorów z łagodnie lub umiarkowanie nasilonym gromadzeniem żelaza w hepatocytach [38–40], albo nie był w ogóle istotnie związany z natężeniem spichrzania żelaza [35]. W badaniu przeprowadzonym w niewielkiej liczebnie grupie polskich chorych z PZW typu C charakteryzujących się najsilniej obniżoną ekspresją hepcydyny, mierzoną w tkance wątroby, nie stwierdzono biochemicznych wykładników nadmiernego gromadzenia żelaza ani złogów tego pierwiastka w hepatocytach [37]. Wzrost poziomu transkryptu mRNA hepcydyny odpowiadający wyższej aktywności enzymów miąższowego uszkodzenia wątroby i zwiększonym stężeniom żelaza czy ferrytyny można pośrednio odnieść do fizjologicznego mechanizmu indukcji hepcydyny przez reakcję zapalną czy wzrost zasobów żelaza w organizmie. Efekt represji transkrypcji hepcydyny w PZW typu C, jeśli ma miejsce w naturalnej historii choroby u człowieka, ulega zniesieniu i nie może być jedynym wytłumaczeniem dla hemosyderozy towarzyszącej zakażeniu HCV. Odmienne wyniki obserwacji opublikowali jedynie autorzy egipscy. Stwierdzili negatywną korelację ekspresji mRNA hepcydyny z parametrami spichrzania żelaza oznaczanymi w surowicy i bioptatach wątroby [41]. Czy mogły mieć na to wpływ czynniki etniczne odpowiadające za zmienność genów regulujących homeostazę żelaza, czy może fakt rozpowszechnienia wśród mieszkańców Egiptu zakażenia genotypem 4 HCV i hipotetyczny odmienny mechanizm indukowania zaburzeń gospodarki żelazem związany z tym genotypem wirusa?

Hepcydyna i mechanizmy odpornościowe w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C

Hepcydyna pierwotnie była odkryta jako peptyd o aktywności przeciwdrobnoustrojowej, do czego nawiązuje jej nazwa [11]. Tę aktywność przeciwdrobnoustrojową *in vivo* odnosi się głównie do zmniejszania puli żelaza dla mikroorganizmów chorobotwórczych, których wzrost i inwazyjność zależą od dostępu do tego pierwiastka. Powszechnie akceptuje się tezę, że umiarkowane zmniejszenie zasobów żelaza może korzystnie modyfikować profil oporności na wiele zakażeń [42]. Jednocześnie są też przesłanki, aby sugerować korzystny wpływ obniżenia sekrecji hepcydyny (reakcja na zmniejszenie zawartości żelaza wcześniej indukowane zapaleniem) na kształtowanie profilu prozapalnego służącego zwalczaniu zakażenia [43].

Analogicznie można doszukiwać się relacji hepcydyny z mechanizmami odpornościowymi w zakażeniu HCV, także w odniesieniu do wykorzystania interferonu w terapii. Związek hepcydyny z efektywnością leczenia przeciwwirusowego może podlegać analizie zarówno w odniesieniu do regulacyjnego wpływu białek HCV na ekspresję hepcydyny, jak i możliwego wpływu hepcydyny na replikację wirusa i odpowiedź immunologiczną. Wyniki obserwacji nie są jednoznaczne. W analizie materiału klinicznego z ograniczoną liczebnością grup badanych nie stwierdzono dotąd zależności pomiędzy stężeniem hepcydyny w surowicy czy poziomem ekspresji mRNA w tkance a nasileniem replikacji HCV [37, 38]. Z kolei Liu i wsp. wykazali bezpośredni wpływ hepcydyny na hamowanie replikacji HCV w hodowli komórkowej. Wprowadzenie hepcydyny do kolonii komórkowej (*human hepatoma 7,5 cells*) zakażonej wirusami HCV-JFH1 i HCV-JC1 prowadziło do indukcji genów zależnych od interferonu i zahamowania translacji HCV za pośrednictwem aktywacji szlaku STAT3.

Sama ekspresja hepcydyny w komórkach zakażonych HCV była obniżona, co może być związane z wpływem wirusa na mechanizmy obronne gospodarza [44]. Tai i wsp. w badaniach *in vitro* uznali natomiast hepcydynę za kofaktor replikacji HCV. Zmniejszenie stężenia hepcydyny hamowało replikację wirusa [45]. Potwierdzili to również Bartolomei i wsp., stwierdzając, że wyciszenie genu hepcydyny wiązało się ze wzrostem poziomu wewnątrzkomórkowej ferrytyny i zmniejszeniem tempa replikacji HCV [46]. Te przeciwstawne konkluzje mogą mieć źródło w zastosowaniu przez badaczy z różnych ośrodków innych kultur komórek, które wykazują niejednakową ekspresję hepcydyny niezależnie od zakażenia HCV. W badaniach wykorzystywano ponadto jedynie izolaty genotypu 2 HCV, pozyskane od chorego z piorunującym zapaleniem wątroby. Niewykluczone, że zaburzenia regulacji hepcydyny i wynikające z tego potencjalne skutki immunologiczne mogą zależeć od genotypu.

W świetle powyższych obserwacji wydaje się, że hepcydyna może się okazać istotnym prognostycznie markerem efektywności terapii przeciwwirusowej, jeśli przekonujących dowodów na taki związek dostarczyłyby badania oparte na bogatym i zróżnicowanym materiale klinicznym. Dotychczas nieliczne publikacje, obejmujące niewielką grupę chorych, nie wykazały istotnej zależności między ekspresją hepcydyny mierzoną przed leczeniem a efektem terapii przeciwwirusowej interferonem pegylowanym i rybawiryną [37, 38]. Spodziewany efekt działania interferonu w postaci zwiększającego się stężenia hepcydyny i rozwijającej się hipoferremii w pierwszej dobie leczenia interferonem pegylowanym i rybawiryną, potwierdzony przez Ryana i wsp., odpowiada obserwacjom, w których wykazano zależną od interferonu α indukcję ekspresji hepcydyny za pośrednictwem szlaku JAK-STAT3 [46, 47]. Na pytanie, czy spadek wiremii HCV towarzyszący wzrostowi stężenia hepcydyny w pierwszej dobie leczenia, wykazany przez Ryana, jest wystarczającym dowodem potwiedzającym przyczynowy związek korzystnej odpowiedzi wirusologicznej z ekspresją hepcydyny, nie ma jednoznacznej odpowiedzi. Strnad i wsp. zanegowali prognostyczne znaczenie zmienności stężeń hepcydyny mierzonych w trakcie terapii interferonem pegylowanym i rybawiryną, gdyż w toku trwającego wiele tygodni leczenia istotne znaczenie modulujące poziom hepcydyny ma prawdopodobnie anemizacja wywołana przez rybawirynę [48].

W szerszym kontekście otwartym polem dla badań jest problem, w jakim stopniu zaburzona regulacja hepcydyny, oceniana w odniesieniu do stanu gospodarki żelazem, stanowi odzwierciedlenie sprawności funkcjonowania mechanizmów odpornościowych w zwalczaniu zakażeń wirusowych. Wydaje się, że poznanie tych interakcji jest ważne, a obecnie nawet niezbędne ze względu na rosnące zainteresowanie wykorzystaniem form leczenia ukierunkowanych na zróżnicowane modulowanie hepcydyny oraz konieczność jednoznacznego zdefiniowania bezpieczeństwa takiej terapii.

PIŚMIENNICTWO

1. Braczkowska B, Kowalska M. Epidemiology of HCV infection in Poland and the world. Wiad Lek 2002; 55 (Suppl. 1): 61-8.
2. Rantala M, van de Laar MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe – a review. Euro Surveill 2008; 13: pii188802008.
3. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. Liver Transpl 2003; 9: 1231-43.
4. Bozorgzadeh A, Orloff M, Abt P, et al. Survival outcomes in liver transplantation for hepatocellular carcinoma, comparing impact of hepatitis C versus other etiology of cirrhosis. Liver Transpl 2007; 13: 807-13.
5. Miura K, Taura K, Kodama Y, et al. Hepatitis C virus-induced oxidative stress suppresses hepcidin expression through increased histone deacetylase activity. Hepatology 2008; 48: 1420-9.
6. Nishina S, Hino K, Korenaga M, et al. Hepatitis C virus-induced reactive oxygen species raise hepatic iron level in mice by reducing hepcidin transcription. Gastroenterology 2008; 134: 226-38.
7. Rouault TA. The role of iron regulatory proteins in mammalian iron homeostasis and disease. Nat Chem Biol 2006; 2: 406-14.
8. Ganz T. Cellular iron: ferroportin is the only way out. Cell Metab 2005; 1: 155-7.
9. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Gastroenterology 2010; 139: 393-408.
10. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. Blood 2002; 99: 3503-16.
11. Park CH, Valore EV, Waring AJ, et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. J Biol Chem 2001; 276: 7806-10.
12. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. J Biol Chem 2001; 276: 7811-9.
13. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 8780-5.
14. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, et al. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. Nat Genet 2003; 33: 21-2.
15. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. Science 2004; 306: 2090-3.
16. Pietrangelo A, Dierssen U, Valli L, et al. STAT3 is required for IL-6-gp130-dependent activation of hepcidin in vivo. Gastroenterology 2007; 132: 294-300.
17. Andriopoulos B Jr, Corradini E, Xia Y, et al. BMP6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism. Nat Genet 2009; 41: 482-7.
18. Pietrangelo A. Hepcidin in human iron disorders: therapeutic implications. J Hepatol 2011; 54: 173-81.
19. Thorburn D, Curry G, Spooner R, et al. The role of iron and haemochromatosis gene mutations in the progression of liver disease in chronic hepatitis C. Gut 2002; 50: 248-52.

20. Tung BY, Emond MJ, Bronner MP, et al. Hepatitis C, iron status, and disease severity: relationship with HFE mutations. Gastroenterology 2003; 14: 318-26.
21. Fujita N, Sugimoto R, Urawa N, et al. Hepatic iron accumulation is associated with disease progression and resistance to interferon/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22: 1886-93.
22. Ko C, Siddaiah N, Berger J, et al. Prevalence of hepatic iron overload and association with hepatocellular cancer in end-stage liver disease: results from the National Hemochromatosis Transplant Registry. Liver Int 2007; 27: 1394-401.
23. Mitsuyoshi H, Itoh Y, Sumida Y, et al. Evidence of oxidative stress as a cofactor in the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. Hepatol Res 2008; 38: 348-53.
24. Guyader D, Thirouard AS, Erdtmann L, et al. Liver iron is a surrogate marker of severe fibrosis in chronic hepatitis C. J Hepatol 2007; 46: 587-95.
25. Fontana RJ, Israel J, LeClair P, et al. Iron reduction before and during interferon therapy of chronic hepatitis C: results of a multicenter, randomized, controlled trial. Hepatology 2000; 31: 730-6.
26. Fargion S, Fracanzani AL, Rossini A, et al. Iron reduction and sustained response to interferon-alpha therapy in patients with chronic hepatitis C: results of an Italian multicenter randomized study. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1204-10.
27. Desai TK, Jamil LH, Balasubramaniam M, et al. Phlebotomy improves therapeutic response to interferon in patients with chronic hepatitis C: a meta-analysis of six prospective randomized controlled trials. Dig Dis Sci 2008; 53: 815-22.
28. Lee YA, Friedman SL. Reversal, maintenance or progression: what happens to the liver after a virologic cure of hepatitis C? Antiviral Res 2014; 107C: 23-30.
29. Yano H, Hayashi H, Yoshioka K, et al. A significant reduction in serum alanine aminotransferase levels after 3-month iron reduction therapy for chronic hepatitis C: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial in Japan. J Gastroenterol 2004; 39: 570-4.
30. Sartori M, Andorno S, Rossini A, et al. A case-control histological study on the effects of phlebotomy in patients with chronic hepatitis C. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011; 23: 1178-84.
31. Okuda M, Li K, Beard MR, et al. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. Gastroenterology 2002; 122: 366-75.
32. Rosen HR. Emerging concepts in immunity to hepatitis C virus infection. J Clin Invest 2013; 123: 4121-30.
33. Lipiński P, Starzyński RR, Styś A, et al. Iron homeostasis, a defense mechanism in oxidative stress. Postepy Biochem 2010; 56: 305-16.
34. Abdalla MY, Britigan BE, Wen F, et al. Down-regulation of heme oxygenase-1 by hepatitis C virus infection in vivo and by the in vitro expression of hepatitis C core protein. J Infect Dis 2004; 190: 1109-18.
35. Fujita N, Sugimoto R, Takeo M, et al. Hepcidin expression in the liver: relatively low level in patients with chronic hepatitis C. Mol Med 2007; 13: 97-104.
36. Girelli D, Pasino M, Goodnough JB, et al. Reduced serum hepcidin levels in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 2009; 51: 845-52.
37. Sikorska K, Romanowski T, Stalke P, et al. Association of hepcidin mRNA expression with hepatocyte iron accumulation and effects of antiviral therapy in chronic hepatitis C infection. Hepat Mon 2014; 14: e21184. doi: 10.5812/hepatmon.21184.
38. Fujita N, Sugimoto R, Motonishi S, et al. Patients with chronic hepatitis C achieving a sustained virological response to peginterferon and ribavirin therapy recover from impaired hepcidin secretion. J Hepatol 2008; 49: 702-10.
39. Aoki CA, Rossaro L, Ramsamooj R, et al. Liver hepcidin correlates with iron stores, but not inflammation, in patients with chronic hepatitis C. J Clin Gastroenterol 2005; 39: 71-4.
40. Bergman OM, Mathahs MM, Broadhurst KA, et al. Altered expression of iron regulatory genes in cirrhotic human livers: clues to the cause of hemosiderosis? Lab Invest 2008; 88: 1349-57.
41. AbdElmonem E, Tharwa el-S, Farag MA, et al. Hepcidin mRNA level as a parameter of disease progression in chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma. J Egypt Natl Canc Inst 2009; 21: 333-42.
42. Wessling-Resnick M. Iron homeostasis and the inflammatory response. Annu Rev Nutr 2010; 30: 105-22.
43. Pagani A, Nai A, Corna G, et al. Low hepcidin accounts for the proinflammatory status associated with iron deficiency. Blood 2011; 21: 736-46.
44. Liu H, Trinh TL, Dong H, et al. Iron regulator hepcidin exhibits antiviral activity against hepatitis C virus. PLoS ONE 2012; 10: e46631.
45. Tai AW, Benita Y, Peng LF, et al. A functional genomic screen identifies cellular cofactors of hepatitis C virus replication. Cell Host Microbe 2009; 5: 298-307.
46. Bartolomei G, Cevik RE, Marcello A. Modulation of hepatitis C virus replication by iron and hepcidin in Huh7 hepatocytes. J Gen Virol 2011; 92: 2072-81.
47. Ryan JD, Altamura S, Devitt E, et al. Pegylated interferon-alpha induced hypoferremia is associated with the immediate response to treatment in hepatitis C. Hepatology 2012; 56: 492-500.
48. Strnad P, Nuraldeen R, Fischer J, et al. Hepcidin as a predictor of treatment response in chronic hepatitis C infection. Hepatology 2013; 59: 1648.

 DOI: 10.5114/hepatologia.2015.51781

PRACA POGLĄDOWA

Współczesne poglądy na zagadnienie możliwości transmisji wirusa zapalenia wątroby typu C w placówkach opieki medycznej

Possibility of hepatitis C virus transmission in health care settings – updated views on the problem

Krzysztof Tomasiewicz
Sławomir Kiciak
Elżbieta Murias-Bryłowska

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny, Lublin

ADRES DO KORESPONDENCJI: Krzysztof Tomasiewicz, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 16, 20-081 Lublin, tel./faks: +48 81 534 94 14/10, e-mail: krzysztof.tomasiewicz@umlub.pl

STRESZCZENIE

Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) tradycyjnie postrzegane są jako związane z działalnością opieki medycznej. Ich transmisja w placówkach medycznych jest faktem, ale często trudno ustalić, w jakich okolicznościach doszło do przeniesienia HCV. Wraz ze wzrostem poziomu sanitarno-higienicznego, rezygnacją ze sprzętu wielorazowego użytku przy drobnych procedurach i wszędzie tam, gdzie to jest możliwe, a także doskonaleniem metod kontroli procedur dekontaminacji, coraz częściej zwraca się uwagę na elementy, które dotychczas nie były postrzegane jako związane z ryzykiem transmisji wirusów krwiopochodnych. W artykule omówiono możliwości transmisji zakażeń HCV ze szczególnym uwzględnieniem tzw. punktów wrażliwych.

SŁOWA KLUCZOWE: wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), zakażenia szpitalne, zakażenia zawodowe.

ABSTRACT

Hepatitis C virus (HCV) infection are traditionally considered as related to health care settings. HCV transmission in medical centers is the fact, however assessment of real roots of transmission is difficult. The improvement of sanitary and hygienic level, using deposable equipment wherever is possible and implementation of decontamination procedures and methods of its controlling are the reasons why it is necessary to investigate other procedures and behaviors that could be involved in the process of virus transmission. These elements are discussed in the article with a special attention to some unusual modes of transmission and the role of general precautions.

KEY WORDS: hepatitis C virus, nosocomial infections, occupational infections.

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) jest uznawane za poważny problem współczesnej medycyny, a ze względu na skalę występowania stanowi również duże zagrożenie dla zdrowia publicznego. Prowadzone w ostatnich dziesięcioleciach intensywne prace doprowadziły do udoskonalenia metod diagnostycznych, przede wszystkim poprzez opracowanie testów do wykrywania HCV-RNA o bardzo niskim limicie detekcji. Jednocześnie w ostatnich 10 latach dokonano syntezy nowych leków przeciwwirusowych, których skuteczność oraz profil bezpieczeństwa pozwolą na udoskonalenie, a z czasem również zastąpienie dotychczas stosownej terapii opartej na interferonie pegylowanym i rybawirynie. Informacje te mają podstawowe znaczenie dla przewidywania zarówno kierunku rozwoju programów terapii przewlekłego zakażenia HCV, jak i planowania kosztów. W tym ostatnim zakresie wzrost kosztów jest nieuchronnym następstwem wysokiej ceny nowych leków, przynajmniej w początkowej fazie wprowadzenia na rynek.

Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, że na świecie zakażonych jest ok. 170 milionów ludzi (2,2–3% populacji światowej), choć ostatnio zwraca się uwa-

gę na częstsze niż wcześniej przypuszczano występowanie samoistnej eliminacji zakażenia HCV. Rozpowszechnienie zakażeń HCV na świecie jest silnie zróżnicowane geograficznie i mieści się w przedziale od poniżej 0,1% (kraje skandynawskie) do ponad 20% (Egipt), a w Europie wynosi średnio 1,1–1,3% [1–4]. Różnice w częstości występowania w poszczególnych krajach, a także analiza tego parametru w odniesieniu do grup wiekowych czy płci dostarcza wielu interesujących danych w zakresie sposobu przenoszenia zakażenia HCV, a więc również procedur łączących się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zakażenia HCV. Najlepszym przykładem są dwa kraje: Egipt oraz Rumunia. W przypadku Egiptu mamy do czynienia z największym chyba na świecie wskaźnikiem częstości występowania zakażeń HCV. Od dawna zadawano sobie pytanie o przyczynę tej sytuacji, zwłaszcza w kontekście znacznie niższych wartości w krajach sąsiednich o porównywalnym, a nawet niższym statusie sanitarno-higienicznym. Zdaniem Quinti i wsp. oraz Franka i wsp. przyczyną może być program parenteralnej terapii schistosomozy stosowany w Egipcie od lat 20. do 80. XX w. Kilkutygodniowe serie iniekcji dożylnych preparatów antymonowych stanowiły medyczną procedurę, której efektem mogło być przeniesienie patogenów krwiopochodnych, w tym HCV [5, 6]. Przekrojowe badania epidemiologiczne z początku bieżącego stulecia potwierdziły tę hipotezę. Stwierdzono korelację pomiędzy ekspozycją na terapię przeciwschistosomozową w przeszłości a występowaniem zakażenia HCV w poszczególnych grupach mieszkańców Egiptu [7]. Podobne uwarunkowania zarówno zwiększonej częstości występowania zakażenia HCV, jak i odmiennej od krajów sąsiednich struktury demograficznej osób zakażonych stwierdzono w przypadku Rumunii. Jak wynika z badań przesiewowych, średnia częstość występowania anty-HCV wynosi 3,23%, co przewyższa wartości obserwowane w sąsiednich krajach europejskich. Szczególne zainteresowanie budzi natomiast fakt, że wśród zakażonych istotną większość stanowią kobiety (3,51% *vs* 2,85% odpowiednio u kobiet i mężczyzn), co jest ewenementem nie tylko w Europie, lecz także na świecie. Jedynym racjonalnym, zdaniem badaczy rumuńskich, wytłumaczeniem tej sytuacji jest bardzo duża liczba nielegalnych aborcji w czasach komunistycznych [8]. Przedstawione przykłady jednoznacznie wskazują, jak duża jest zależność pomiędzy procedurami medycznymi i niemedycznymi z przerwaniem ciągłości tkanek, czasem swoistymi dla danego państwa lub regionu, a sytuacją epidemiologiczną w zakresie zakażeń HCV. Oczywiście omówione powyżej procedury zwiększające ryzyko zakażeń są faktami z przeszłości, ale dowodzą one, jak dużą wagę powinniśmy przykładać do prawidłowej identyfikacji czynników zwiększonego ryzyka transmisji zakażeń krwiopochodnych i planowania postępowania profilaktycznego oraz przeciwdziałania wszelkim nieprawidłowościom.

W Polsce rozpowszechnienie aktywnych zakażeń HCV szacuje się na 0,6%, co w skali kraju odpowiada ok. 230 tysiącom osób zakażonych HCV i sytuuje Polskę wśród krajów europejskich o średnim współczynniku rozpowszechnienia tego wirusa [3, 9]. Flisiak i wsp. w 2011 r. przeprowadzili badanie obecności przeciwciał anty-HCV u pacjentów i pracowników medycznych. Potwierdzili częstość występowania przeciwciał anty-HCV na poziomie 1,9%. Stwierdzono istotnie mniejszą częstość występowania anty-HCV u pracowników (1,42%) w porównaniu z grupą pacjentów (1,92%). Zaskakujący był fakt, że u zaledwie 31% obserwowano obecność HCV-RNA. Za czynniki ryzyka uznano płeć męską, więcej niż 3 hospitalizacje w ciągu życia, transfuzję krwi przed 1992 r. oraz dożylne przyjmowanie środków odurzających [3].

Przedstawione powyżej podstawowe informacje dotyczące epidemiologii HCV, zarówno na świecie, jak i w Polsce, jednoznacznie wskazują na utrzymywanie się określonego odsetka osób zakażonych, przy czym wartość ta zależy od pewnych uwarunkowań historycznych (transfuzje krwi przed 1992 r., stosowanie sprzętu wielokrotnego użytku itp.), geograficzno-społecznych (np. Egipt, Rumunia) oraz stanu sanitarno-higienicznego danego kraju, a nawet regionu. Nie da się jednak zaprzeczyć, że pomimo istotnego postępu, zarówno w diagnostyce oraz terapii zakażeń krwiopochodnych, jak i w metodach zapobiegania zakażeniom szpitalnym, stanowią one wciąż istotny problem w Polsce i na świecie.

Omawiając problem zakażeń krwiopochodnych w zakładach opieki medycznej, należy uwzględnić dwa aspekty tego zagadnienia. Po pierwsze, ryzyko przeniesienia infekcji na pacjenta, któremu udzielana jest pomoc medyczna, a po drugie, problem zakażeń zawodowych personelu medycznego i pozamedycznego w placówce służby zdrowia.

Od kilku już lat w dochodzeniach epidemiologicznych podnosi się udział służby zdrowia w szerzeniu się zakażeń wirusami hepatotropowymi. Rozpoznanie nozokomialnych zakażeń HCV i/lub HBV jest potwierdzane poprzez wykazanie wspólnego dla co najmniej kilku osób wywiadu odnośnie do korzystania z usług danej jednostki ochrony zdrowia. W nowszej literaturze bezsprzecznym dowodem jest obecność u osób zakażonych homologii sekwencji wirusa. Najczęściej dokonuje się analizy drzewa filogenetycznego w zakresie sekwencji nukleotydów regionów kodujących białka rdzenia lub regionu nadzmiennego 1 (*hypervariable region 1* – HVR1) [10–12].

Jak sugerują opublikowane w ostatnich latach zbiorcze podsumowania dotyczące czynników ryzyka transmisji HCV w zakładach opieki medycznej, takie ryzyko jest istotnie zwiększone w przypadku zabiegów stomatologicznych. Zdaniem autorów koreańskich fakt poddania się takiemu zabiegowi zwiększa 2,5-krotnie ryzyko zakażenia HCV [13]. Podobne wartości uzyskali badacze włoscy [14]. Niestety cytowane dane opierają się przede wszystkim na badaniach ankietowych wśród pacjentów i danych z wywiadu, nie są natomiast efektem dochodzeń epidemiologicznych. W bardziej szczegółowych opracowaniach zwraca się uwagę na notoryczne wielokrotne korzystanie ze strzykawek oraz duże zaniedbania w przestrzeganiu ogólnych zasad profilaktycznych, takich jak wymiana rękawic po leczeniu pacjenta lub dokonywanie różnych czynności oraz kontakt z otoczeniem bez wcześniejszego zdjęcia rękawic ochronnych po leczeniu pacjenta [15–17].

Zawodowe ryzyko zakażenia personelu w gabinecie stomatologicznym jest stosunkowo duże. Według danych holenderskich odsetek osób zakażonych wśród pracowników gabinetów dentystycznych wynosi 1,2% i jest wyższy niż w populacji ogólnej (0,55%) [18]. Znane są raporty z poszczególnych krajów, w których analizie poddaje się wypadki w praktyce stomatologicznej połączone z ekspozycją na materiał zakaźny. Ciekawe dane publikują autorzy amerykańscy. Przykładem jest zestawienie za lata 1995–2001 ze stanu Washington DC, w którym to okresie zgłoszono 4695 incydentalnych ekspozycji przezskórnych wśród pracowników opieki medycznej, z czego 20% dotyczyło pracowników gabinetów stomatologicznych [19].

Dość poważnie traktuje się ryzyko zakażenia pacjenta od pracownika HCV-pozytywnego. Badacze amerykańscy wykazali, że w latach 1991–2005 jedenastu pracowników zakażonych HCV było źródłem infekcji dla 38 pacjentów. Ponadto istnieją opisy zakażeń innymi wirusami krwiopochodnymi, co może dowodzić, że takie ryzyko dotyczy również pacjentów gabinetów stomatologicznych [20, 21].

Rzadko zdarza się identyfikacja personelu jako źródła zakażenia. Jest to obecnie możliwe dzięki zastosowaniu analizy filogenetycznej HCV. Jednym z pierwszych szeroko komentowanych i cytowanych doniesień był przypadek hiszpańskiego kardiochirurga, który w latach 1988–1993 zakaził co najmniej 5 pacjentów poddanych operacji wymiany zastawek serca [22].

Inny problem epidemiologiczny stanowią oddziały zabiegowe. W ich przypadku ryzyko zakażenia HCV wydaje się zwielokrotnione. Rany pooperacyjne i innego rodzaju uszkodzenia tkanek (uszkodzone błony śluzowe, oparzenia itp.) mogą stanowić wrota infekcji. Możliwe są również te same drogi zakażenia jak w przypadku oddziałów niezabiegowych. Często właśnie te drogi okazują się przyczyną zakażenia HCV. Massari i wsp. opisują zakażenie 5 pacjentek po zabiegach ginekologicznych w wyniku zastosowania wielodawkowego preparatu propofolu (do znieczuleń) [23].

Odrębną grupę stanowią pacjenci poddawani hemodializom. Wytłumaczeniem zwiększonej częstości zakażeń HCV u osób hemodializowanych mogą być następujące modele transmisji. Po pierwsze, przeniesienie za pośrednictwem zanieczyszczonego aparatu dializacyjnego. Jest to możliwe przy stosowaniu niewymiennych elementów, które mogą mieć kontakt z krwią chorego. Ponadto w przeszłości rozważano możliwość przenikania HCV przez błony dializacyjne, co później zostało zanegowane. Niektórzy autorzy donoszą o możliwej kontaminacji filtrów przy cofaniu się krwi na skutek zmian ciśnienia. Obserwacje wielu centrów dializacyjnych wskazują, że zdecydowanie bardziej prawdopodobne niż transmisja za pośrednictwem niewłaściwie sterylizowanego sprzętu dializacyjnego jest przeniesienie na skutek nieprzestrzegania ogólnych zasad ochrony, podobnych jak na innych oddziałach, przy czym przy heparynizacji podczas dializy możliwość krwawień, tworzenia aerozoli i kontaktu z krwią jest w tym przypadku większa [24–27]. Wydaje się, że dzięki wprowadzeniu erytropoetyny do leczenia niedokrwistości oraz rutynowym badaniom krwi pobranej od dawców na obecność HCV-RNA ryzyko transfuzji zakażonej krwi praktycznie nie istnieje.

Dyskusje budzi obowiązek izolacji pacjentów anty-HCV-dodatnich. Stosowanie oddzielnych stanowisk, sprzętu i odseparowanych pomieszczeń jest codzienną praktyką w wielu ośrodkach hemodializacyjnych. Doniesienia z placówek o wysokim standardzie ochrony, gdzie jednocześnie nie stosuje się separacji pacjentów HCV-dodatnich, mówią o braku zakażeń nozokomialnych. Analiza autorów szwedzkich wskazuje, że w ciągu ostatnich 10 lat zdarzył się zaledwie jeden przypadek infekcji HCV podejrzany o charakter nozokomialny. Ewidentne ustalenie związku było o tyle trudne, że pacjent ten korzystał w czasie podróży z usług innych ośrodków [28].

W literaturze epidemiologicznej stosunkowo często zwraca się uwagę na stosowanie narzędzi medycznych i preparatów farmaceutycznych u pacjentów. Oczywiście do przeszłości należą czasy używania strzykawek czy nawet igieł wielokrotnego użytku. Jednorazowy sprzęt do iniekcji jest standardem na całym świecie, choć czas jego wprowadzenia do rutynowej praktyki medycznej zależał w dużej mierze od sytuacji ekonomicznej danego kraju. W wielu rejonach świata „niebezpieczne iniekcje" (*unsafe injections*) są główną drogą przeniesienia zakażeń krwiopochodnych pomiędzy pacjentami [29].

Dokładna analiza przypadków nozokomialnych zakażeń HCV dostarcza czasami zaskakujących rezultatów i wniosków. Oczywiste, bo wielokrotnie opisane w piśmiennictwie, sposoby transmisji nie zawsze są tymi, które prowadzą do zakażenia w konkretnym przypadku. Autorzy hiszpańscy opisują przypadek 2 nozokomialnych zakażeń HCV u pacjentów poddanych w czasie hospitalizacji badaniu endoskopowemu i tomografii komputerowej z użyciem kontrastu [30]. W literaturze istnieje co najmniej kilkadziesiąt opisów przeniesienia HCV za pomocą niewłaściwie sterylizowanych endoskopów, dlatego przy takim wywiadzie oczywiste wydaje się obciążenie winą za zakażenie pracowni endoskopowej. W opisanym przypadku wykazano jednoznacznie, że do zakażenia doszło w pracowni tomografii komputerowej, a przyczyną było nieprzestrzeganie wymiany łącznika prowadzącego kontrast z pojemnika o pojemności 500 ml do zaworu połączonego z cewnikiem dożylnym pacjenta. Identyczną drogę transmisji zakażenia opisuje również inna grupa badaczy hiszpańskich. Takie zdarzenia zanotowano w 2 szpitalach publicznych i jednym prywatnym centrum diagnostycznym, co wskazuje na wagę problemu. Nie były to zatem zdarzenia jednostkowe, wynikające z lokalnych zaniedbań, ale prawdziwy punkt krytyczny sprzyjający zakażeniom nozokomialnym HCV. Autorzy hiszpańscy pokusili się o przeanalizowanie, w jaki sposób mogło dojść do zakażenia łącznika, skoro zawór zawierający zastawkę chroniącą przed cofaniem się płynu był wymieniany przed każdym badaniem u kolejnego pacjenta. Paradoksalnie uznano, że właśnie procedura wymiany zaworu jest związana z największym ryzykiem przeniesienia HCV. Autorzy wnioskowali, że czynność ta była wykonywana jednocześnie z odłączaniem od portu wkłucia dożylnego przewodu przebiegającego od tego zaworu do pacjenta. Zasadniczo zakażenie było przenoszone za pośrednictwem zanieczyszczonych rękawic personelu. Jednocześnie zwrócono uwagę na brak pisemnej instrukcji omawiającej procedury w czasie podawania kontrastu, a także brak przeszkolenia techników radiologii przez doświadczonych kolegów [31].

W 2005 r. Germain i wsp. opisali zakażenie HCV u 4 pacjentów prywatnej kliniki chirurgicznej w zachodniej Francji. W wyniku przeprowadzonego dochodzenia epidemiologicznego ustalono, że u wszystkich pacjentów przeprowadzono zabiegi chirurgiczne w znieczuleniu ogólnym w tym samym dniu. Przeniesienie zakażenia nastąpiło na skutek stosowania tej samej fiolki fentanylu (preparat anestezjologiczny) u 4 pacjentów, przy czym u pierwszego z nich w związku z przedłużającym się zabiegiem najpierw opróżniono jedną fiolkę (4 powtarzane iniekcje), a następnie piątą dawkę pobrano z fiolki, która później została wykorzystana przy kolejnym zabiegu. Pobrania leku odbywały się za pomocą tej samej strzykawki, a lek był podawany do zwykłego dożylnego cewnika obwodowego, który nie miał zastawki zapobiegającej cofaniu się krwi [32].

Również dane amerykańskie wskazują, że „niebezpieczne iniekcje" nie zniknęły całkowicie z praktyki lekarskiej. W 2007 r. stwierdzono przypadki ostrego zapalenia wątroby typu C u osób poddanych badaniom endoskopowym w klinice w Newadzie. Ku zaskoczeniu epidemiologów dochodzenie jednoznacznie wykazało, że nie samo badanie endoskopowe, ale właśnie ponowne stosowanie strzykawek przy podawaniu leków było przyczyną zakażeń nozokomialnych [33].

Aktualnie wielu autorów podaje w wątpliwość możliwość transmisji HCV za pomocą samego sprzętu endoskopowego. Pierwszy przypadek zakażenia HCV za pośrednictwem zanieczyszczonego kolonoskopu został opisany przez Bronowickiego i wsp. w 1997 r. [34]. Opis ten był przyczynkiem do opracowania bardzo surowych procedur dezynfekcji sprzętu. Od tego czasu wielu autorów podkreśla znikome lub nawet zerowe ryzyko zakażenia przy przestrzeganiu zasad postępowania ze sprzętem po wykonaniu procedury u każdego pacjenta. Należy wspomnieć, że istnieje kilka raportów wskazujących na taką drogę przeniesienia HCV w warunkach pracowni diagnostycznej, choć w przypadku niektórych nie wykluczono transmisji bez udziału sprzętu endoskopowego.

Przedstawiony krótki przegląd zagadnienia zaledwie sygnalizuje ten bardzo istotny i chyba niedoceniany problem. Wirusy przenoszone poprzez krew wykazują małą wrażliwość na środki fizykochemiczne. Warunki środowiska, wysoka zaraźliwość oraz brak skutecznej profilaktyki czynnej (HCV) sprawiają, że patogeny te łatwo mogą się szerzyć w środowisku szpitalnym. Wyłącznym epicentrum zakażenia jest człowiek (pacjent, ale także personel), a transmisja następuje najczęściej w czasie używania niedostatecznie wysterylizowanego sprzętu wielokrotnego użytku, powtórnego wykorzystywania narzędzi pierwotnie przeznaczonych do jednorazowego użytku, preparatów wielodawkowych, zakłuć lub skaleczeń, ekspozycji błon śluzowych na materiał zakaźny. Wydaje się jednak, że nieprzestrzeganie ogólnych, bardzo podstawowych standardów higieny podczas procesów diagnostycznych, leczniczych i pielęgnacyjnych może mieć co najmniej równie istotne znaczenie.

Przy tworzeniu artykułu wykorzystano wyniki analizy opracowanej w ramach Programu „Zapobieganie zakażeniom HCV" Szwajcarsko-Polskiego Programu Współpracy Projektu 4 – „Jakościowa ocena ryzyka zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) w świetle stosowanych procedur medycznych w wybranych zakładach opieki zdrowotnej".

PIŚMIENNICTWO

1. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology 2013; 57: 1333-42.
2. Naveed ZJ, Mahreen R, Subhash C, et al. Poor knowledge – predictor of nonadherence to universal precautions for blood borne pathogens at first level care facilities in Pakistan. BMC Infect Dis 2007; 7: 81.
3. Flisiak R, Halota W, Horban A, et al. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011; 23: 1213-7.
4. Ford N, Kirby C, Singh K, et al. Chronic hepatitis C treatment outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. Bull World Health Organ 2012; 90: 540-50.
5. Mohamoud YA, Mumtaz GR, Riome S, et al. The epidemiology of hepatitis C virus infection in Egypt: a systematic review and data synthesis. BMC Infect Dis 2013; 13: 288.
6. Quinti I, Renganathan E, El Ghazzawi E, et al. Seroprevalence of HIV and HCV infections in Alexandria, Egypt. Zentralbl Bakteriol 1995; 283: 239-44.
7. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. Lancet 2000; 355: 887-91.
8. Gheorghe L, Csiki IE, Iacob S. The prevalence and risk factors of hepatitis c virus infection in adult population in Romania: a nationwide survey 2006-2008. J Gastrointestin Liver Dis 2010; 19: 373-9.
9. Godzik P, Kolakowska A, Madalinski K, et al. Prevalence of anti-HCV antibodies among adults in Poland: results of cross-sectional study in general population. Przegl Epidemiol 2012; 66: 575-80.
10. Goujon CP, Schneider VM, Grofti J, et al. Phylogenetic analyses indicate an atypical nurse-to-patient transmission of human immunodeficiency virus type 1. J Virol 2000; 74: 2525-32.
11. Enomoto A, Yoshino S, Hasegawa H, et al. Phylogenetic investigation for the risk of hepatitis C virus transmission to surgical and dental patients. J Viral Hepatitis 2001; 8: 148-53.
12. Li C, Allain JP. Chimeric monoclonal antibodies to hypervariable region 1 of hepatitis C virus. J Gen Virol 2005; 86: 1709-16.
13. Kim JY, Cho J, Hwang SH, et al. Behavioral and healthcare-associated risk factors for chronic hepatitis C virus infection in Korea. Korean Med Sci 2012; 27: 1371-7.
14. Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M, et al. Prevalence, risk factors, and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in southern Italy. Hepatology 1997; 26: 1006-11.
15. Laheij AM, Kistler JO, Belibasakis GN, et al. Healthcare-associated viral and bacterial infections in dentistry. J Oral Microbiol 2012; 4; doi: 10.3402/jom.v4i0.17659.
16. Leao JC, Teo CG, Porter SR. HCV infection: aspects of epidemiology and transmission relevant to oral healthcare workers. Int J Oral Maxillofac Surg 2006; 35: 295-300.
17. 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.
18. Van Wijk PT, Meiberg AE, Bruers JJ, et al. The risk of blood exposure incidents in dental practices in the Netherlands. Community Dent Oral Epidemiol 2012; 40: 567-73.
19. Shah SM, Merchant AT, Dosman JA. Percutaneous injuries among dental professionals in Washington State. BMC Public Health 2006; 6: 269.
20. Cleveland JL, Barker LK, Cuny EJ, et al. National Surveillance System for Health Care Workers Group. Preventing percutaneous injuries among dental health care personnel. J Am Dent Assoc 2007; 138: 169-78.
21. Ou CY, Ciesielski CA, Myers G, et al. Molecular epidemiology of HIV transmission in a dental practice. Science 1992; 256: 1165-71.
22. Estaban JI. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. N Engl J Med 1996; 334: 555-6.
23. Massari M, Petrosillo N, Ippolito G, et al. Transmission of hepatitis C virus in a gynecological surgery setting. J Clin Microbiol 2001; 39: 2860-3.
24. Savey A, Simon F, Izopet J, et al. A large nosocomial outbreak of hepatitis C virus infections at a hemodialysis center. Infect Control Hosp Epidemiol 2005; 26: 752-60.
25. Saxena AK, Panhotra BR, Sundaram DS, et al. Impact of dedicated space, dialysis equipment, and nursing staff on the transmission of hepatitis C virus in a hemodialysis unit of the middle east. Am J Infect Control 2003; 31: 26-33.
26. Saxena AK, Panhotra BR. The impact of nurse understaffing on the transmission of hepatitis C virus in a hospital-based hemodialysis unit. Med Princ Pract 2004; 13: 129-35.
27. Schneeberger M, Keur I, van Loon AM, et al. The prevalence and incidence of hepatitis C virus infections among dialysis patients in the Netherlands: a nationwide prospective study. J Infect Dis 2000; 182: 1291-9.
28. Almroth G, Ekermo B, Akerlind B, et al. Monitoring hepatitis C infection in a major Swedish nephrology unit and molecular resolution of a new case of nosocomial transmission. J Med Virol 2010; 82: 249-56.
29. Simonsen L, Kane A, Lloyd J, et al. Unsafe injections in the developing world and transmission of bloodborne pathogens: a review. Bull World Health Organ 1999; 77: 789-800.
30. Pañella H, Rius C, Caylà JA; the Barcelona Hepatitis C Nosocomial Research Working group. Transmission of hepatitis c virus during computed tomography scanning with contrast. Emerg Infect Dis 2008; 14: 333-6.
31. Quer J, Esteban JI, Sanchez JM, et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus during contrast-enhanced computed tomography scanning. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008; 20: 73-8.
32. Germain JM, Carbonne A, Thiers V, et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus through the use of multidose vials during general anesthesia. Infect Control Hosp Epidemiol 2005; 26: 789-92.
33. MMWR December 19, 2003/52(RR17); 1-61.
34. Bronowicki JP, Venard V, Botte C, et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. NEJM 1997; 337: 237-40.

 DOI: 10.5114/hepatologia.2015.51782

PRACA POGLĄDOWA

Cukrzyca sprzymierzeńcem wirusa zapalenia wątroby typu C

Diabetes mellitus, an ally of the hepatitis C virus

Barbara Sobala-Szczygieł
Wojciech Stolarz
Anna Boroń-Kaczmarska

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

ADRES DO KORESPONDENCJI: Barbara Sobala-Szczygieł, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych, Śląski Uniwersytet Medyczny, Al. Legionów 49, 41-902 Bytom, e-mail: sobala.szczygiel@op.pl

STRESZCZENIE

Wirus zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) oraz cukrzyca typu 2 stanowią dwa bardzo istotne problemy zdrowotne współczesnego świata. Wirus zapalenia wątroby typu C jest główną przyczyną przewlekłego zapalenia wątroby, marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Według ostatnich danych statystycznych częstość występowania zakażenia HCV wynosi ok. 3%, zakażonych jest ponad 170 milionów ludzi na świecie. Cukrzyca to przewlekła choroba metaboliczna. Na cukrzycę 2 typu (*type 2 diabetes mellitus* – T2DM) choruje ponad 200 milionów osób. Oczekuje się, że ta liczba zwiększy się do 366 milionów w 2030 r. Zarówno HCV, jak i elementy zespołu metabolicznego wpływają na przebieg choroby wątroby. W wielu badaniach wykazano istotny związek HCV z T2DM u chorych powyżej 40. roku życia. Również oporność na insulinę oraz T2DM niekorzystnie oddziałują na przebieg przewlekłego zapalenia wątroby. Mechanizmy, przez które przewlekłe zapalenie wątroby typu C indukuje T2DM, obejmują bezpośrednie działanie wirusa, insulinooporność, wpływ cytokin prozapalnych i chemokin. Szereg doniesień dotyczy związku między przewlekłym zapaleniem wątroby i cukrzycą oraz wzajemnym wpływem tych chorób.

SŁOWA KLUCZOWE: cukrzyca, wirus zapalenia wątroby typu C, marskość wątroby, insulinooporność, stłuszczenie wątroby.

ABSTRACT

Hepatitis C virus (HCV) infection and type 2 diabetes (T2DM) are two common disorders with a high impact on health worldwide. Hepatitis C virus is a major cause of cirrhosis and hepatocellular carcinoma worldwide. According to recent statistics, the worldwide prevalence of HCV infection is ~3% and affects around more than 170 million people globally. Diabetes mellitus is a chronic disease of metabolism causing abnormal glucose homeostasis. More than 171 million people globally are affected by diabetes mellitus, and the figure is expected to rise up to 366 million by 2030. Chronic HCV infection is associated with steatosis and insulin resistance. Both HCV and the metabolic syndrome are frequent disorders, hence there is the probability of overlap. Among the numerous studies showed that HCV is associated with type 2 diabetes among persons aged 40 years or older. Also insulin resistance and diabetes adversely affect disease progression in chronic hepatitis C. The processes through which CHC is associated with T2DM seem to involve direct viral effects, insulin resistance, proinflammatory cytokines, and chemokines. There is a huge data regarding association between liver disease and diabetes mellitus (T2DM), the overall prevalence being significantly higher than that expected by a chance association of two very common diseases.

KEY WORDS: diabetes mellitus, hepatitis C virus, cirrhosis hepatis, insulin resistance, steatosishepatis.

WSTĘP

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) dotyczy ponad 170 milionów ludzi na świecie, co stanowi 3% populacji. U ponad 80% infekcja ma charakter przewlekły, a u 20–30% chorych rozwinie się marskość wątroby i rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) [1]. Infekcja HCV wiąże się nie tylko z przewlekłym zapaleniem wątroby, marskością narządu i HCC. Uważa się, że wirus zaangażowany jest także w procesy autoimmunologiczne, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie naczyń, porfiria skórna późna, liszaj płaski, zwłóknienie płuc oraz procesy limfoproliferacyjne [2].

U osób chorujących na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C ponad 2 razy częściej niż w niezakażonej populacji występuje stłuszczenie wątroby, insulinooporność, nieprawidłowa tolerancja glukozy, cukrzyca typu 2 oraz zaburzona gospodarka tłuszczowa. Takiej korelacji nie stwierdzono w przypadku innych przewlekłych chorób wątroby. Z jednej strony HCV może prowadzić do uszkodzenia komórek β wysp trzustkowych, a z drugiej – cukrzyca może być następstwem uszkodzenia wątroby w przebiegu przewlekłego procesu zapalnego tego narządu. Wśród chorych zakażonych HCV ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 jest największe u pacjentów poniżej 40. roku życia, z nadwagą lub otyłością oraz wywiadem rodzinnym obciążonym cukrzycą. Nadwaga bądź otyłość w połączeniu z zakażeniem HCV zwiększają 3-krotnie ryzyko zachorowania na cukrzycę.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C jest uznawane za chorobę metaboliczną, ściśle związaną z insulinoopornością [3]. Jednocześnie u pacjentów z cukrzycą typu 2 często obserwuje się wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy oraz stłuszczenie wątroby, co przy bezobjawowym przebiegu infekcji HCV może spowodować przeoczenie zakażenia HCV.

W związku z powyższym nasuwają się pytania, czy zakażenie HCV jest czynnikiem rozwoju cukrzycy typu 2, czy cukrzyca typu 2 może zwiększać wrażliwość na zakażenie HCV i jak każde z tych schorzeń wpływa na przebieg i leczenie drugiego.

W celu pozyskania informacji korzystano z baz danych PubMed, Embase i Web of Science, wyszukując m.in.: „diabetes mellitus type II AND hepatitis C virus", „diabetes mellitus type II AND hepatocellular carcinoma AND hepatitis C virus", „interferon therapy AND hepatitis C", „hepatitis C virus AND insulin resistance", „diabetes mellitus type II AND hepatitis C virus AND proinflammatory cytokine", „diabetes mellitus type I AND hepatitis C virus", „cirrhosishepatis AND diabetes mellitus type II AND hepatitis C virus".

EPIDEMIOLOGIA

Ponad 347 milionów ludzi na świecie cierpi na cukrzycę, z czego 85–95% stanowi cukrzyca typu 2 [4]. Istnieje wyraźna zależność pomiędzy zakażeniem HCV a występowaniem cukrzycy typu 2. W badaniu populacji południowoazjatyckiej u 361 pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C częstość występowania T2DM wynosiła 31,5%, a u chorych z marskością wątroby odsetek ten wynosił 58,4%, istotnie statystycznie częściej w porównaniu z grupą kontrolną zakażoną HCV bez zaawansowanego włóknienia. Również znacznie częściej stwierdza się T2DM u chorych zakażonych HCV w porównaniu z infekcją HBV. W badaniu Mehta i wsp. stwierdzono zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) u 20,5% chorych leczonych z powodu cukrzycy typu 2, a infekcje HCV u 86,4%. W badaniu Amarapurkar i Patel T2DM potwierdzono u 12% badanych zakażonych HBV i u 22% chorych zakażonych HCV [5].

W badaniu amerykańskim stwierdzono również częstsze występowanie T2DM u pacjentów zakażonych HCV (14,5%) w porównaniu z populacją ogólną (7,8%) i u pacjentów leczonych z powodu innych chorób wątroby (7,3%) [6–8]. W analizie populacji hinduskiej T2DM rozpoznano u 22% chorych zakażonych HCV. Infekcja HCV wyprzedziła T2DM o ponad 10 lat. Autorzy wnioskują, że zwiększa się częstość występowania cukrzycy u pacjentów z HCV, a zakażenie tym wirusem poprzedza rozwój T2DM o dekadę.

Cukrzyca typu 2 była obecna u 23,4% chorych z genotypem 3 i u 19,3% pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV. W badanej grupie marskość wątroby obserwowano u 63,6% chorych z T2DM i u 45,5% chorych ze stłuszczeniem narządu w porównaniu z 38,4% i 22,4% chorych bez stwierdzonej T2DM. Związek między zakażeniem HCV i T2DM jest najsilniejszy wśród pacjentów w wieku 35–49 lat oraz narasta wraz z zaawansowaniem włóknienia wątroby. Zależność między zakażeniem HCV a częstością występowania T2DM oceniano również w odniesieniu do rasy. U pacjentów rasy czarnej częściej stwierdza się infekcje HCV wśród diabetyków (33,3%) w porównaniu z chorującymi na T2DM rasy kaukaskiej (13,2%) [7, 8]. Wiek, zwiększenie masy ciała, genotyp 3 HCV są niezależnymi predyktorami rozwoju T2DM u pacjentów zakażonych HCV. Jednocześnie wykazano istotny statystycznie związek pomiędzy marskością a T2DM [6].

ZABURZENIA METABOLICZNE W CUKRZYCY I PRZEWLEKŁYM WIRUSOWYM ZAPALENIU WĄTROBY TYPU C

Czynnikami rozwoju T2DM w populacji ogólnej są otyłość trzewna, obciążony wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy, nadciśnienie tętnicze i zaburzona gospodarka tłuszczowa. U osób zakażonych HCV większe ryzyko wystąpienia cukrzycy obserwuje się w przypadku znacznego zwłóknienia wątroby, zaawansowanego wieku chorego, wywiadu rodzinnego obciążonego cukrzycą oraz zakażenia genotypem 3 HCV. Osobny czynnik ryzyka stanowi okres po przeszczepieniu wątroby lub nerek.

U znacznego odsetka chorych zakażonych HCV, nawet bez rozpoznanej T2DM, stwierdza się oporność na insulinę i zaburzenia przekazywania sygnału insulinowego [3].

Wiele zamieszania w zrozumienie etiologii cukrzycy wniosła „hipoteza akceleratora" zaproponowana przez Wilkina. Autor sugeruje wspólne podłoże cukrzycy typu 1 i 2, które stanowią trzy procesy prowadzące do ujawnienia się choroby. Pierwszym mechanizmem jest reakcja autoimmunologiczna skierowana przeciwko antygenom wysp trzustkowych, drugim insulinooporność, a trzecim konstytucjonalna podatność komórek β trzustki na apoptozę. Według autora pacjenci z cukrzycą typu 1 i 2 różnią się jedynie masą ciała i szybkością destrukcji komórek β [9].

Pacjenci z T2DM zakażeni HCV stanowią nieco odmienną grupę w porównaniu z niezakażonymi diabetykami. Statystycznie są szczuplejsi, mają mniejsze wartości stężeń frakcji LDL cholesterolu (lipoprotein o niskiej gęstości, *low-density lipoprotein* – LDL) oraz mniejsze wartości rozkurczowego i skurczowego ciśnienia krwi. Dlatego pojawia się pytanie, czy cukrzyca występująca w przebiegu przewlekłego zapalenia wątroby typu C to zawsze T2DM [10–12].

Wielu badaczy wskazuje na częstsze występowanie stłuszczenia wątroby u osób chorujących na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C niż u osób z innymi chorobami wątroby. Proces stłuszczenia wątroby odbywa się w dwóch mechanizmach, w zależności od genotypu HCV – zależny od wirusa wiąże się z zakażeniem genotypem 3 HCV.

Obserwuje się korelacje pomiędzy wysokością ładunku wirusa (wiremią) a nasileniem stłuszczenia, a także poprawę histopatologiczną i redukcję stłuszczenia po skutecznym leczeniu przeciwwirusowym. Białko rdzenia wirusa hamuje czynność mikrosomalnego białka transportującego trójglicerydy, co prowadzi do gromadzenia lipidów w komórce wątroby. Białko rdzenia HCV może ponadto wchodzić w interakcję z receptorem α retinoidu X i w tym mechanizmie zakłócać metabolizm lipidów [13].

Drugim niekorzystnym procesem metabolicznym wywoływanym przez HCV jest insulinooporność (IR). Białka rdzeniowe HCV odgrywają istotną rolę w rozwoju stresu oksydacyjnego na poziomie komórkowym, zahamowaniu sygnału insulinowego na poziomie receptorowym i postreceptorowym oraz hamują aktywność cząsteczek zaangażowanych w ścieżkę sygnałową insuliny [13, 14]. Związki te zaburzają prawidłową fosforylację białka substratowego receptora insulinowego (*insulin receptor substrate 1* – IRS-1), co powoduje fosforylację reszt seryny w białku IRS i przerwanie przekazywania sygnału insulinowego. Wynika to z oddysocjowania IRS od IR i braku możliwości przyłączenia się do innych białek efektorowych lub skierowania IRS na drogę degradacji. Analogicznie działają wolne kwasy tłuszczowe. Prawidłowa fosforylacja IRS-1 aktywuje kinazę 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K) oraz białkową kinazę aktywowaną mitogenami (MAPK). Kaskada tej ostatniej kinazy przekazuje sygnał do jądra komórki, inicjując procesy wzrostu, różnicowania i proliferacji komórki. Aktywacja PI3K powoduje fosforylację oraz aktywację białkowej kinazy B (PKB lub białko Akt) i w efekcie translokację insulinowrażliwego transportera glukozy (GLUT-2) z cytoplazmy do błony komórkowej hepatocytu. Zaburzenie tego sygnału prowadzi do IR oraz ma działanie mitogenne [13, 14].

Poza bezpośrednim oddziaływaniem na metabolizm glukozy HCV może indukować IR poprzez stymulację wydzielania cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor*-α – TNF-α), a także może zwiększać ekspresję genów ligand chemokiny CXCL10 i stymulować wydzielanie tej chemokiny przez komórki β trzustki. Skutkuje to aktywacją limfocytów Th1, wydzielaniem interferonu γ (IFN-γ) i TNF-α, nasileniem kaskady zapalnej i uszkodzeniem komórek trzustki [15, 16].

Podobny proces obserwuje się w przypadku chorych niezakażonych. W przypadku otyłości brzusznej za główną przyczynę powstawania oporności na insulinę w komórkach wątroby uznaje się zaburzenie metabolizmu kwasów tłuszczowych, cyklu Krebsa i łańcucha oddechowego. Wzrost akumulacji lipidów w hepatocytach zwiększa ekspresję genów enzymów cyklu Krebsa, co prowadzi do nagromadzenia w mitochondriach metabolitów niepełnego utleniania lipidów. W konsekwencji to zjawisko powoduje wzrost syntezy wolnych rodników oraz aktywację kinaz indukowanych stresem oksydacyjnym, np. kinazy fosforylującej N-końcową część białka Jun (*c-Jun N-terminal kinase* – JNK). Przeładowane mitochondria podlegają również zmianom strukturalnym. W ich wnętrzu powstają nieprawidłowo sfałdowane białka, które dodatkowo stymulują kinazy serynowo-treoninowe, zaburzając sygnał insulinowy [17]. Zaburzenia funkcji receptorów jądrowych z rodziny PPAR oraz zmiany w wydzielaniu adipokin (leptyny, rezystyny i adiponektyny) wiążą się z otyłością brzuszną, T2DM oraz IR. Rozrastająca się brzuszna tkanka tłuszczowa odpowiada również za wydzielanie cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, TNF-α) oraz wzrost liczby receptorów dla tych cytokin (IL-1Rα, TNF-α-R) [18–21].

CZY CUKRZYCA ZWIĘKSZA RYZYKO ROZWOJU INFEKCJI WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C?

Statystycznie częstsze występowanie zakażenia HCV u chorych na T2DM w porównaniu z populacją ogólną zostało uznane za wynik ekspozycji na procedury medyczne w tej grupie. Podkreśla się jednak fakt,

że zaburzenia odporności występujące w przebiegu cukrzycy mogą wpływać na wzrost wrażliwości na infekcję HCV. Mechanizm tego zjawiska nie został w pełni poznany, chociaż na modelach zwierzęcych wykazano zaburzoną funkcję granulocytów obojętnochłonnych, fagocytozę, chemotaksję i produkcję cytokin u osobników z T2DM. Monocyty i komórki jednojądrzaste wydzielają mniej interleukiny 1 (IL-1) i IL-6 w odpowiedzi na stymulację lipopolisacharydami. Jednocześnie wzrost glikemii może hamować wytwarzanie IL-10 przez komórki szpiku, jak również IFN-γ i TNF-α przez limfocyty T [22, 23].

RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY

Rak wątrobowokomórkowy jest przyczyną zgonów ponad 1 miliona osób rocznie. Częstość występowania HCC zależy od obszaru geograficznego oraz płci. W 2010 r. w północnej Europie szacowano ją na ok. 5 na 100 000 u kobiet i 8 na 100 000 u mężczyzn. W Azji Wschodniej w 2008 r. stwierdzano 12 przypadków tego nowotworu na 100 000 u kobiet i 30 przypadków na 100 000 u mężczyzn [24].

Hiperinsulinemia może zwiększyć ryzyko rozwoju HCC przez nasilenie syntezy insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1* – IGF-1), który stymuluje wzrost i proliferację komórek oraz hamuje apoptozę hepatocytów. Rozwijające się stłuszczenie wątroby, które obserwuje się u 80% chorych na T2DM, prowadzi do włóknienia narządu, a w konsekwencji do marskości wątroby i HCC. Wzmożona akumulacja wolnych kwasów tłuszczowych w komórkach wątroby nasila IR. Proces ten jest indukowany poprzez wzrost translokacji białkowej kinazy C (*protein kinase* C – PKC) z cytoplazmy do błony komórek wątroby i hamowanie fosforylacji tyrozyny w substratach receptora insuliny 1 (*insulin receptor substrate 1* – IRS-1) [25, 26].

Cukrzyca typu 2 jest również istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju HCC. Występowanie tego nowotworu jest istotnie częstsze u chorych, u których poziom hemoglobiny glikozylowanej przewyższał 7%, w porównaniu z chorymi z lepiej kontrolowaną T2DM [27, 28]. W badaniach retrospektywnych w grupie 541 chorych zakażonych HCV obserwowano częstość występowania HCC wynoszą 5% u chorych bez cukrzycy i 11,4% u chorych na cukrzycę. U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C z zaawansowanym włóknieniem wątroby i T2DM stwierdzono dwukrotny wzrost ryzyka rozwoju HCC. Wydaje się, że optymalna kontrola glikemii ma istotne znaczenie dla ograniczenia ryzyka przemiany nowotworowej wątroby [27].

Prawdopodobieństwo wystąpienia HCC w ciągu roku wynosi 1–4% i zwiększa się do 5–8% w przypadku zakażenia genotypem 1b HCV [28]. U chorych po skutecznym leczeniu przeciwwirusowym cukrzyca stanowi nadal istotny czynnik ryzyka HCC, niezależnie od stopnia włóknienia wątroby [29–31].

RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE U CHORYCH ZAKAŻONYCH WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C Z CUKRZYCĄ TYPU 2

W badaniach dotyczących grubości kompleksu *intima-media* w obrębie tętnicy szyjnej wspólnej u chorych zakażonych HCV jednoznacznie stwierdzono wzrost ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, szczególnie duże u chorych zakażonych genotypem 1 HCV. Niezależnymi predyktorami rozwoju miażdżycy okazały się starszy wiek chorego i zaawansowane włóknienie wątroby. W pierwszym dużym badaniu z udziałem 4784 osób zakażonych HCV uznano obecność HCV za czynnik związany z większym wymiarem kompleksu *intima-media* w tej grupie chorych [32].

W badaniach Tomiyama i wsp. porównywano prędkość fali tętna u chorych zakażonych HCV, HBV i niezakażonych i stwierdzono znamienne większe wartości u chorych z infekcją HCV. Takich zależności nie potwierdzono u pacjentów z innymi schorzeniami wątroby [33].

W obserwacjach tych istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy tętnic szyjnych był starszy wiek badanych i zaawansowane włóknienie wątroby [34, 35]. W badaniu grupy młodych ludzi stwierdzono silny związek między stłuszczeniem wątroby oraz pogrubieniem kompleksu *intima-media* tętnic szyjnych. Nie wykazano jednak korelacji pomiędzy stopniem nasilenia stłuszczenia wątroby, wzrostem aktywności enzymów wątrobowych a grubością kompleksu *intima-media* [36]. Mimo że T2DM i nadciśnienie tętnicze zwiększają ryzyko wystąpienia udaru mózgu, to istotny jest stopień wyrównywania zaburzeń glikemii i ciśnienia krwi. Zakażenie HCV jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym incydentów mózgowych, przy czym istotny jest związek przyczynowy między replikacją HCV a wzrostem ryzyka zgonu. Wskazano jednocześnie, że skuteczne leczenie przeciwwirusowe zmniejsza ryzyko rozwoju incydentu naczyniowego mózgu o 60% w stosunku do chorych nieleczonych lub nieskutecznie leczonych [37].

Istnieją sprzeczne doniesienia dotyczące ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych u chorych zakażonych HCV. W badaniach norweskich nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy zakażeniem HCV a ryzykiem wystąpienia zawału serca. W badaniu brytyjskim wzięło udział 4,5 miliona chorych [38].

Wykazano, że zakażenie HCV nie zwiększa częstości występowania zawału serca. Wirus stymuluje wprawdzie kaskadę zapalną, jednak proces ten jest niewystarczający do rozwoju miażdżycy i zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ponadto antyaterogenne działanie wirusa może wynikać z zaburzonej syntezy wątrobowej lipoprotein o bardzo małej gęstości [39].

Zakażenie HCV pogarsza rokowanie u chorych na cukrzycę, gdyż stanowi istotny czynnik ryzyka progresji nefropatii cukrzycowej. Krioglobulinemia i glomerulopatia błoniasto-rozplemowa są ściśle związane z infekcją HCV.

Zmieniony metabolizm glukozy zmniejsza szansę na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej na leczenie przeciwwirusowe [12, 21]. Z kolei skuteczne leczenie przeciwwirusowe (interferonem pegylowanym i rybawiryną) istotnie ogranicza ryzyko wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego oraz naczyniowego incydentu mózgowego u chorych na T2DM zakażonych HCV [40, 41].

CUKRZYCA TYPU 1

Chociaż częstość rozpoznawania cukrzycy typu 1 u osób zakażonych HCV jest wielokrotnie mniejsza w porównaniu z T2DM, to jednak może ona stanowić istotny problem kliniczny z powodu gwałtownego przebiegu dysregulacji metabolizmu glukozy oraz doniesień o związku z leczeniem przeciwwirusowym [42].

W metaanalizie dotyczącej ponad 100 chorych zakażonych HCV ustalono, że leczenie interferonem zwiększa ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 1 10–18-krotnie w porównaniu z populacją ogólną. Średni wiek zachorowania u chorych rasy kaukaskiej wynosi 43 lata, a w populacji japońskiej 52 lata. U większości pacjentów cukrzyca typu 1 wystąpiła po 4 miesiącach (grupa japońska) i 5 miesiącach (rasa kaukaska) od momentu postawienia diagnozy. U wszystkich chorych stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko komórkom wysp trzustki oraz przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GAD). U części chorych obserwowano również inne zaburzenia o podłożu autoimmunologicznym, głównie zapalenie tarczycy (25% wśród chorych rasy kaukaskiej i u 31% pacjentów z kohorty japońskiej) [43].

Niektórzy autorzy sugerują udział HCV w procesie mimikry molekularnej, co w konsekwencji prowadzi do autoimmunizacji [44, 45]. Wskazuje się także na takie podobieństwo pomiędzy GAD a regionami poliproteiny HCV [29]. Obecność autoprzeciwciał przeciwko GAD często wspierana jest przez cytokiny prozapalne, głównie IL-18, która odgrywa istotną rolę w szybkiej progresji cukrzycy, indukując odpowiedź zarówno Th1-, jak i Th2-zależną [44, 46–48]. Istotny może być również proces leczenia infekcji HCV w indukowaniu cukrzycy.

Interferon α zwiększa ekspresję antygenów HLA klasy I, stymuluje reakcje immunologiczne zależne od Th1, aktywuje limfocyty CD4 wydzielające szereg cytokin, takich IL-2, IFN-γ, TNF-β, białka biorą udział w generowaniu cytotoksyczności komórek CD8. Blanchard i wsp. opisali przypadek cukrzycy typu 1 u kobiety w trakcie leczenia trójlekowego interferonem pegylowanym, rybawiryną i inhibitorem proteazy [49, 50]. Fabris i wsp. opisali natomiast przypadek rozwoju cukrzycy typu 1 podczas terapii IFN-α. Istnieją również doniesienia wskazujące na terapię IFN jako czynnik stymulujący procesy autoagresji w trzustce [51].

PODSUMOWANIE

Liczne badania epidemiologiczne wykazały istotny związek między T2DM a przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. Jednoczesne występowanie wirusowego zapalenia wątroby typu C i cukrzycy negatywnie wpływa na przebieg obu tych schorzeń. Nie ma jednak dotąd całkowitej pewności, czy ten związek jest spowodowany samym zakażeniem wirusowym czy też zaburzeniami czynności wątroby, niezależnie od przyczyny. Stwierdzono, że IR u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C przyspiesza proces choroby wątroby i zmniejsza szansę na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej przy zastosowaniu terapii interferonem pegylowanym i rybawiryną. Jednocześnie zauważono znaczną poprawę tolerancji glukozy u części chorych po skutecznym leczeniu przeciwwirusowym.

Należy szczególnie intensywnie namawiać chorych na cukrzycę zakażonych HCV do zmiany trybu życia. Konieczne są modyfikacje diety z wykluczeniem konsumpcji alkoholu, bardzo sprawna kontrola glikemii oraz wzrost aktywności fizycznej. Powinno to doprowadzić do redukcji ilości tkanki tłuszczowej trzewnej. Chorzy nie mogą także przyjmować leków hepatotoksycznych.

Pacjenci zakażeni HCV powinni być poddawani okresowym badaniom w kierunku cukrzycy. Zaleca się, aby pomimo prawidłowego stężenia glukozy na czczo przeprowadzać test doustnego obciążenia glukozą. Zwiększa to czułość badania i pozwala rozpoznać prawie 20% przypadków cukrzycy i 30% nieprawidłowej tolerancji glukozy u chorych zakażonych HCV z prawidłową glikemią na czczo [52].

W związku z licznymi zaburzeniami w funkcjonowaniu układu immunologicznego u chorych na cukrzycę oraz zakażonych HCV wskazane wydaje się intensywne szczepienie tej grupy chorych. *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) zaleca szcze-

pienie przeciwko HAV, bakteriom otoczkowym oraz wirusowi grypy [53].

Ze względu na fakt, że u chorych na cukrzycę oraz z marskością w przebiegu infekcji HCV częściej występuje encefalopatia, ta grupa osób powinna być szczególnie intensywnie obserwowana w kierunku progresji nadciśnienia wrotnego oraz wystąpienia encefalopatii [54].

Z kolei infekcja HCV zwiększa dynamikę powikłań nerkowych u chorych na cukrzycę. Dlatego ważne jest, aby ocena funkcji nerek stanowiła rutynowe badanie u tych osób.

Ponieważ zarówno cukrzyca, jak i zakażenie HCV stanowią niezależne czynniki ryzyka rozwoju HCC, bardzo istotna jest diagnostyka w celu wczesnego wykrycia zmian ogniskowych w wątrobie.

PIŚMIENNICTWO

1. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol 2007; 13: 2436-41.
2. Ferri C, Antonelli A, Mascia MT, et al. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. Dig Liver Dis 2007; 39 Suppl 1: 13-21.
3. Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. J Hepatol 2001; 35: 279-83.
4. IDF Diabetes atlas. International Diabetes Federation, 2013.
5. Amarapurkar DN, Patel ND. Increased prevalence of type II diabetes mellitus in hepatitis C virus infection in western India. Trop Gastroenterol 2008; 29: 148-52.
6. Memon MS, Arain ZI, Naz F, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in hepatitis C virus infected population: a Southeast Asian study. J Diabetes Res 2013; 2013: 539361.
7. Mehta SH, Strathdee SA, Thomas DL. Association between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus. Epidemiol Rev 2001; 23: 302-12.
8. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC. Prevalance of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in USA adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Diabetes Care 1998; 21: 518-24.
9. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gains as the missing link between type I and II diabetes. Diabetologia 2001; 44: 914-21.
10. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. Type 2 diabetes in hepatitis C-related mixed cryoglobulinaemia patients. Rheumatology (Oxford) 2004; 43: 238-40.
11. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. Hepatitis C virus infection: evidence for an association with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 2548-50.
12. Skowroński M, Zozulińska D, Juszczyk J, et al. Hepatitis C virus infection: evidence for an association with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006; 29: 750.
13. Sheikh MY, Chol J, Qadri I. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome. Hepatology 2008; 47: 2127-33.
14. Hezode C, Roudot-Thorval F, Zarani ES, et al. Different mechanisms of steatosis in hepatitis C virus genotypes 1 and 3 infections. J Viral Hepat 2004; 11: 455-8.
15. Antonelli A, Ferri C, Ferrari SM, et al. Endocrine manifestations of hepatitis C virus infection. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2009; 5: 26-34.
16. Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM, et al. Serum Th1(CXCL10) and Th2 (CCL2) chemokine levels in children with newly diagnosed type 1 diabetes: a longitudinal study. Diabet Med 2008; 25: 1349-53.
17. Muoio DM, Newgard CB. Mechanisms of disease: molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. Nat Rev Mol Cell Biol 2008; 9: 193-205.
18. Wellen KE, Hotamisligii GS. Inflamation, stress, and diabetes. J Clin Invest 2005; 115: 1111-9.
19. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflamation and insulin resistance. J Clin Invest 2006; 116: 1793-801.
20. Permana PA, Menge C, Reaven PD. Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance. Biochem Biophys Res Commun 2006; 341: 507-14.
21. Crook ED, Penumalee S, Gavini B, et al. Hepatitis C is predictor of poorer renal survival in diabetic patients. Diabetes Care 2005; 28: 2187-91.
22. Humg C, Lee CM, Lu SN. Hepatitis C virus-associated insulin resistance: pathogenic mechanism and clinical implication. Expert Rev Anti Infect Ther 2011; 9: 525-33.
23. Mason AL, Lau JY, Hoang N, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis virus infection. Hepatology 1999; 29: 328-33.
24. Timm J, Lauer GM, Kavanagh DG, et al. CD8 epitope escape and reversion in acute HCV infection. J Exp Med 2004; 200: 1593-604.
25. Wang C, Wang X, Gong G, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Int J Cancer 2012; 130: 1639-48.
26. Weng CJ, Hsieh YH, Tsai CM, et al. Relationship of insulin-like growth factors system gene polymorphisms with the susceptibility and pathological development of hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol 2010; 17: 1808-15.
27. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. Hepatology 2013; 57: 964-73.
28. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, et al. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. J Hepatol 2009; 50: 1142-54.
29. Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
30. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, et al. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. Gut 2005; 5: 533-9.
31. Hung CH, Lee CM, Wang JH, et al. Impact of diabetes mellitus on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients treated with interferon-based antiviral therapy. Int J Cancer 2011; 15: 2344-52.
32. Kiechl S, Egger G, Mayr M, et al. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study. Circulation 2001; 103: 1064-70.
33. Tomiyama H, Arai T, Hirose K, et al. Hepatitis C virus seropositivity, but not hepatitis B virus carrier or seropositivity, associated with increased pulse wave velocity. Atherosclerosis 2003; 166: 401-3.
34. Petta S, Torres D, Fazio G, et al. Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: a prospective study of risk associations. Hepatology 2012; 55: 1317-23.
35. Adinolfi LE, Zampino R, Restivo L, et al. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. World J Gastroenterol 2014; 20: 3410-7.
36. Nahandi MZ, Khoshbaten M, Ramazanzadeh E, et al. Effect of non-alcoholic fatty liver disease on carotid artery intima-me-

dia thickness as a risk factor for atherosclerosis. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2014; 7: 55-62.
37. Hsu CS, Kao JH, Chao YC, et al. Interferon-based therapy reduces risk of stroke in chronic hepatitis C patients: a population-based cohort study in Taiwan. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 415-23.
38. Kristiansen MG, Løchen ML, Gutteberg TJ, et al. Total and cause-specific mortality rates in a prospective study of community-acquired hepatitis C virus infection in northern Norway. J Viral Hepat 2011; 18: 237-44.
39. Forde KA, Haynes K,Troxel AB, et al. Risk of myocardial infarction associated with chronic hepatitis C virus infection: a population-based cohort study. J Viral Hepat 2012; 19: 271-7.
40. Hsu CS, Kao JH, Chao YC, et al. Interferon-based therapy reduces risk of stroke in chronic hepatitis C patients: a population-based cohort study in Taiwan. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 415-23.
41. 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.
42. Fabris P, Floreani A, Tositti G, et al. Type 1 diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C before and after interferon therapy. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 549-58.
43. Zornitzki T, Malnick S, Lysyy L, et al. Retrospective study interferon therapy in hepatitis C leading to chronic type 1 diabetes. World J Gastroenterol 2015; 21: 233-9.
44. Bogdanos DP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Virus, liver and autoimmunity. Dig Liver Dis 2002; 32: 440–6.
45. Bogdanos DP, Choudhuri K, Vergani D. Molecular mimicry and autoimmune liver disease: virtuous intentions, malign consequences. Liver 2001; 21: 225-32.
46. Bogdanos DP, Rigopoulou EI. Viral/self-mimicry and immunological cross-reactivity as a trigger of hepatic C virus associated autoimmune diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2007; 77: 155-6.
47. Hanifi-Moghaddam P, Schloot NC, Kappler S, et al An association of autoantibody status and serum cytokine levels in type 1 diabetes. Diabetes 2003; 52: 1137-42.
48. Nicoletti F, Conget I, Di Marco R, et al. Serum levels of the interferon-gamma-inducing cytokine interleukin-18 are increased in individuals at high risk of developing type I diabetes. Diabetologia 2001; 44: 309-11.
49. Oikawa Y, Shimada A, Kasuga A, et al. Systemic administration of IL-18 promotes diabetes development in young nonobese diabetic mice. J Immunol 2003; 171: 5865-75.
50. Blanchard E, Vickers CR, Samaras K. Not sweet: autoimmune diabetes mellitus on triple therapy for chronic hepatitis C infection. Diabet Med 2015; 32: 1-3.
51. Fabris P, Betterle C, Floreani A, et al. Development of type 1 diabetes mellitus during interferon alfa therapy for chronic HCV hepatitis. Lancet 1992; 340: 548.
52. Lecube A, Hernandez C, Genesca J, et al. High prevalence of glucose abnormalites in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver injury. Diabetes Care 2004; 27: 1171-5.
53. CDC: Vacine needed for diabetic adults.
54. Sigal SH, Stanca CM, Konttorinis N, et al. Diabetes mellitus associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1490-6.

 DOI: 10.5114/hepatologia.2015.51784

PRACA POGLĄDOWA

Monitorowanie pacjenta przewlekle zakażonego wirusem zapalenia wątroby typu B

Monitorig the patient with chronic hepatitis B

Sylwia Serafińska[1,2]
Krzysztof Simon[1,2]

[1]Zakład Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny, Wrocław
[2]I Oddział Zakaźny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego, Wrocław

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

STRESZCZENIE

Przewlekłe zapalenie wątroby typu B (PZW typu B) w naturalnym przebiegu ma charakterystyczne fazy, których czas trwania i kolejność wystąpienia zależą przede wszystkim od tego, w jakim okresie życia chorego doszło do zakażenia, oraz od indywidualnych cech każdego pacjenta. W 1965 r. Blumberg odkrył pierwsze białko HBV – HBsAg. Stwierdzenie jego obecności do dziś jest podstawą rozpoznania zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) oraz poszerzenia diagnostyki patologii wątroby w badaniach biochemicznych, wirusologicznych i histologicznych. W celu dokładnego scharakteryzowania fazy zakażenia ocenia się replikację wirusa (HVB-DNA metodą PCR), aktywność choroby (antygen HBeAg, AlAT), jej zaawansowanie (ocena włóknienia w biopsji wątroby) oraz wydolność wątroby (parametry krzepnięcia, bilirubina, proteinogram). Ze względu na przewlekłość procesu chorobowego każdy pacjent zakażony HBV wymaga specjalistycznego monitorowania. Rekomendacje dotyczące częstości i rodzaju badań monitorujących ustalają trzy najważniejsze światowe towarzystwa zajmujące się chorobami wątroby: *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), *European Association for the Study of Liver* (EASL) i *Asian Pacific Association for the Study of Liver* (APASL).

SŁOWA KLUCZOWE: HBV, przewlekłe zapalenie wątroby typu B, badania monitorujące.

ABSTRACT

Chronic hepatitis HBV (CHB) in its natural course has distinctive phases whose duration and order of occurrence depend primarily on that period of life in which the patient had an infection and the individual characteristics of each patient. HBsAg was first HBV protein discovered by Blumberg in 1965. Its presence still is the basis for the diagnosis of HBV infection and liver pathology further evaluation using biochemical, virological, histological methods. In order to accurately characterize the infection phase many parameters should be assessed: the viral replication (HBV-DNA by PCR), the disease activity (HBeAg, ALT), its severity (score of fibrosis in liver biopsy) and liver function capacity (coagulation parameters, bilirubin, proteinogram). Due to the chronicity of the disease process, each patient infected with HBV requires specialist monitoring. Recommendations as to the frequency and type of monitoring studies are determined by three major global association engaged in the liver: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), European Association for the Study of the Liver (EASL), and Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL).

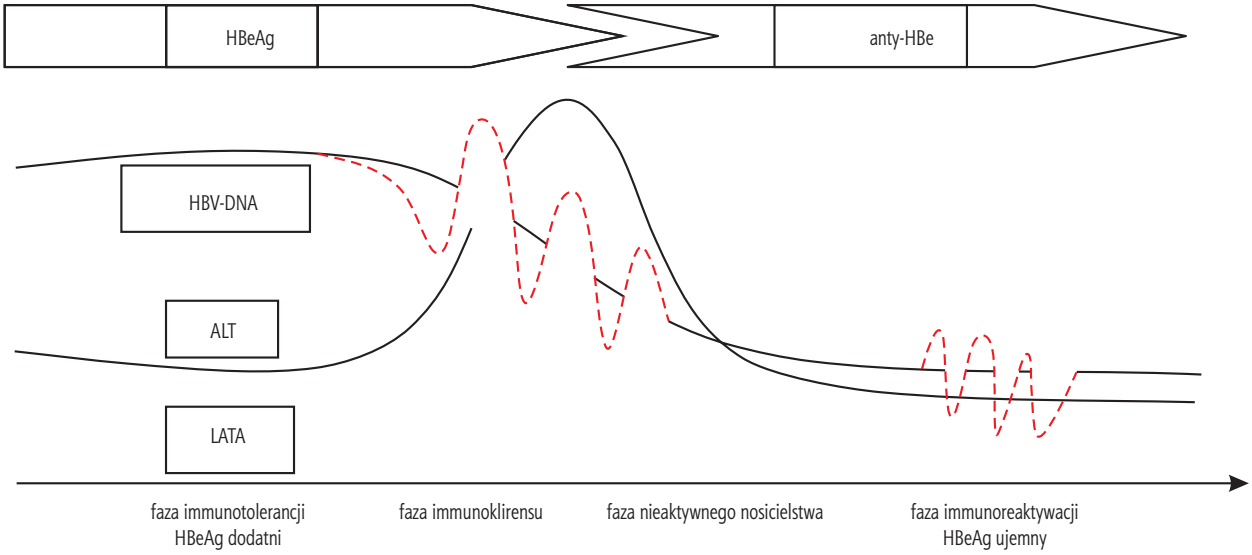
KEY WORDS: HBV, chronic hepatitis B, monitoring methods.

WSTĘP

Naturalny przebieg przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) obejmuje cztery fazy, z zastrzeżeniem, że nie każdy pacjent przechodzi przez wszystkie fazy (ryc. 1) [1].

Fazowość przewlekłego zakażenia HBV wynika ze zmiennych i dynamicznych relacji pomiędzy wirusem a układem odpornościowym zakażonego.

Faza immunotolerancji charakteryzuje się obecnością antygenów HBs i HBe w surowicy oraz wysoką wiremią (HBV-DNA w surowicy powyżej 1×10^6 IU/ml),



RYCINA 1. Naturalny przebieg przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B składa się z 4 faz. Faza immunotolerancji charakteryzuje się obecnością HBeAg, dużym stężeniem HBV-DNA, przetrwale prawidłową aktywnością aminotrasferazy alaninowej (AlAT) i brakiem cech aktywnej choroby wątroby. Faza immunoklirensu cechuje się obecnością HBeAg, dużym, zmiennym stężeniem HBV-DNA oraz podobną aktywnością AlAT. Koniec tej fazy stanowi serokonwersja HBeAg/anty-HBe. Większość chorych wchodzi następnie w fazę nieaktywnego „nosicielstwa" HBV, po serokonwersji do anty-HBe, z niską bądź niewykrywalną wiremią HBV (< 2,000 IU/ml), prawidłową aktywnością AlAT i brakiem lub niewielkimi zmianami zapalnymi w wątrobie. W fazie immunoreaktywacji stwierdza się nieobecność HBeAg, podwyższenie aktywności AlAT i stężenia HBV-DNA i wyraźne zmiany zapalne w tkance wątrobowej

prawidłową lub nieznacznie podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT). Zmiany histopatologiczne zapalne i zwłóknieniowe bioptatów wątroby zwykle są niewielkie lub obraz jest prawidłowy.

Faza immunoreaktywności lub klirensu immunologicznego (immunoeliminacji) przebiega z niższą niż w poprzedniej fazie, ale zmienną wiremią oraz z okresowo podwyższoną aktywnością AlAT. W tkance wątrobowej obserwuje się zmiany martwiczo-zapalno-zwłóknieniowe o nasileniu znacznie większym niż w fazie poprzedniej. Im częstsze są okresy zaostrzeń choroby, tym włóknienie tkanki wątrobowej może być w ich następstwie większe. Okres ten trwa miesiące lub lata, może zakończyć się utratą antygenu HBe oraz serokonwersją do anty-HBe u 2–15% chorych.

Faza nieaktywnego nosicielstwa HBV charakteryzuje się obecnością HBsAg oraz anty-HBe w surowicy, małymi, okresowo zmiennymi wartościami wiremii i prawidłową aktywnością AlAT. Zmiany histopatologiczne wątroby bywają bardziej zaawansowane niż w poprzednich fazach, zależą od częstości i nasilenia wcześniejszych zaostrzeń choroby. Ze względu na długotrwały przebieg choroby (zwykle wiele lat), na tym etapie istnieje realne ryzyko rozwoju marskości i raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Samoistny zanik antygenu HBsAg i pojawienie się przeciwciał anty-HBs jest niezwykle rzadkie, występuje u 1–3% chorych rocznie.

Faza przewlekłego zapalenia wątroby HBeAg-ujemnego bywa nazywana fazą reaktywacji. U ok. 0,5% chorych może przebiegać w postaci niewydolności wątroby. Charakteryzuje się zmienną, czasem bardzo wysoką aktywnością AlAT, zmiennymi wartościami wiremii oraz wątrobowymi zmianami martwiczo-zapalnymi o podobnym charakterze. Okresy zaostrzeń są przeplatane okresami remisji, co wyraźnie charakteryzuje tę fazę.

Niektóre źródła wyodrębniają jeszcze jedną fazę – **zakażenie utajone** HBsAg-ujemne, któremu towarzyszy niewykrywalna lub bardzo niewielka wiremia oraz prawidłowa aktywność AlAT, obecność w surowicy anty-HBc, czasami anty-HBs. Wirus jest obecny głównie w komórkach wątrobowych, w formie episomalnej postaci DNA – cccDNA, i to ona odpowiada za ewentualną reaktywację zakażenia w stanie immunosupresji [1].

Czynniki zależne od gospodarza, wirusa oraz środowiska wpływają na przebieg i progresję choroby wątroby związanej z zakażeniem HBV. Szereg doniesień jednoznacznie wskazuje na replikację HBV jako niezależny czynnik predykcyjny marskości, HCC oraz zgonów związanych z chorobą wątroby [1–4]. Ponadto inne czynniki, takie jak płeć, wiek, genotyp HBV, współzakażenie HCV, HIV, HDV, podwyższona aktywność AlAT, picie alkoholu, palenie papierosów, mogą się przyczyniać do szybszej progresji choroby w kierunku marskości wątroby i HCC [5–8].

Ogólnie można przyjąć, że leczenie przeciwwirusowe powinno być wdrażane u pacjentów w fazie immunoklirensu oraz immunoreaktywacji. Pozostałe fazy zakażenia HBV nie stanowią wskazania do terapii ze

względu na znikomą skuteczność leków. Wyjątkiem jest konieczność profilaktyki reaktywacji zakażenia HBV w fazie utajonego zakażenia u chorych poddawanych przewlekłej terapii immunosupresyjnej.

ZASADY MONITOROWANIA PRZEWLEKŁEGO ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B

Wiedza dotycząca naturalnego przebiegu zakażenia HBV i jego fazowości dostarcza informacji o narzędziach niezbędnych do monitorowania choroby. Należy tu wymienić badania serologiczne (anty-HBc *total* IgG, HBsAg, anty-HBs, HBeAg, anty-HBe), molekularne (HBV-DNA metodą PCR jakościowo, ilościowo), podstawowe badania biochemiczne (aktywność AlAT) i histopatologiczne (ocena zmian zapalno-zwłóknieniowych w wątrobie). Choć biopsja wątroby nadal stanowi złoty standard i jest bezwzględnie konieczna w przypadkach niejednoznacznych klinicznie, to od szeregu lat istnieją stale unowocześniane możliwości oceny zaawansowania włóknienia wątroby lub sztywności tkanki metodami nieinwazyjnymi, np. elastografia dynamiczna metodą TE (*transient elastography*), techniką FibroScan (metoda najbardziej rozpowszechniona), elastografia SWE aparatem USG Aixplorer, surowicze testy do oceny włóknienia i zapalenia tkanki wątrobowej FibroTest, ActiTest.

Ocena zaawansowania choroby wątroby w stadium marskości wymaga wykonania dodatkowych badań oceniających funkcję syntetyzującą (protrombina, INR, cholesterol, albumina), detoksykacyjną (amoniak) i metaboliczną (glikemia, mocznik) wątroby. Konieczna jest ocena zaawansowania nadciśnienia wrotnego (ezofagogastroduodenoskopia, badanie dopplerowskie układu wrotnego), kliniczna ocena encefalopatii (testy numeryczne), wodobrzusza (badanie fizykalne, badanie płynu puchlinowego, ultrasonografia, tomografia komputerowa jamy brzusznej) i szereg innych badań w zależności od następstw i powikłań zaawansowanej choroby wątroby (posiew płynu puchlinowego, ocena wydolności nerek, płuc, zaburzeń hormonalnych) [9–16].

Odrębnym problemem jest monitorowanie pacjentów przewlekle zakażonych HBV z marskością lub bez marskości, z wieloletnim przebiegiem choroby pod kątem wystąpienia HCC. Podstawowym badaniem monitorującym jest ultrasonografia (USG) jamy brzusznej, zwłaszcza z oceną wątroby, wykonywana co 6 miesięcy. Pomiar stężenia α-fetoproteiny (α-*fetoprotein* – AFP) nie ma dostatecznej czułości i swoistości w diagnostyce HCC [1, 2]. Niemniej AFP jest nadal przydatna w kwalifikowaniu do leczenia zabiegowego oraz ocenie jego skuteczności [7].

Według rekomendacji *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) kontrola pod kątem HCC powinna być prowadzona u mężczyzn przewlekle zakażonych HBV powyżej 40. roku życia oraz u kobiet powyżej 50. roku życia, pochodzenia azjatyckiego, u chorych z marskością, z rodzinnym dodatnim wywiadem w kierunku HCC, u Afroamerykanów powyżej 20. roku życia w pierwszym pokoleniu oraz u wszystkich chorych powyżej 40. roku życia z przetrwale lub okresowo podwyższoną aktywnością AlAT i/lub HBV-DNA > 2000 IU/ml. *European Association for the Study of the Liver* (EASL) i AASLD rekomendują przeprowadzanie USG co 6 miesięcy, a *Asian Pacific Association for the Study of the Liver* (APASL) dodatkowo jeszcze badanie stężenia AFP w tych samych odstępach czasowych [3–5, 15, 16].

Stwierdzenie zmiany ogniskowej do 1 cm wymaga wykonywania USG co 3 miesiące. Powiększenie lub zmiana charakteru zmiany ogniskowej obliguje do wykonania 4-fazowego badania obrazowego metodą tomografii komputerowej (*computed tomography* – CT) lub rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI). Obecność zmiany ogniskowej powyżej 1 cm wymaga bezwzględnie wykonania 4-fazowego badania obrazowego (CT lub MRI). Wzmożone unaczynienie guza widoczne w fazie tętniczej (wzmocnienie kontrastowe, *wash in*) z następczym szybkim wypłukiwaniem kontrastu (*wash out*) umożliwia rozpoznanie HCC. Wszelkie wątpliwości w badaniach obrazowych, nietypowy charakter HCC upoważniają do wykonania celowanej biopsji guza z badaniem histopatologicznym, ze szczególnym uwzględnieniem markerów molekularnych (m.in. glipikan 3, SP 70, syntetaza glutaminowa).

Oznaczanie stężenia antygenu HBsAg (wyrażone w IU/ml wg WHO) jest dobrym markerem aktywności choroby oraz odpowiedzi na leczenie z powodu jego niewielkiej korelacji z HBV-DNA oznaczanym w surowicy krwi. Monitoruje się w ten sposób pacjentów leczonych przeciwwirusowo oraz tzw. nieaktywnych nosicieli HBsAg, u których HBV-DNA jest zazwyczaj niewykrywalne lub przejściowo przyjmuje wartości oznaczalne, ale niskie, HBV-DNA < 2000 IU/ml.

Pomiar ilościowy HBsAg (stężenie antygenu w surowicy, qHBsAg) odzwierciedla rozległość zakażenia w wątrobie oraz zawartość transkrypcyjnego, aktywnego cccDNA HBV w wątrobie. Wynik oznaczenia qHBsAg oddaje zawartość cccDNA w większym stopniu niż wysokość wiremii HBV-DNA. Badanie to służy do nieinwazyjnej oceny zawartości wirusowego DNA w wątrobie. U chorych HBeAg-dodatnich qHBsAg w znacznej mierze zależy od aktywności cccDNA, natomiast u pacjentów HBeAg-ujemnych ściśle koreluje z liczbą zakażonych hepatocytów [2, 3, 9–12].

Zmniejszanie się stężenia HBsAg w surowicy odzwierciedla przede wszystkim klirens wątrobowy HBV, czyli stopień eliminacji zakażonych komórek w wyniku działania procesów immunologicznych u chorych nieleczonych czy też będących pod wpływem leków, zwłaszcza interferonu pegylowanego. Według najnowszych badań istnieje ścisła korelacja pomiędzy małym stężeniem HBsAg a częstością serokonwersji w układzie HBsAg/anty-HBs.

Ilościowy pomiar dynamiki stężeń tego antygenu jest jedną z najlepszych metod określania eliminacji HBsAg. Spadek qHBsAg w trakcie leczenia, przede wszystkim interferonu pegylowanego, stanowi najlepszy wykładnik skuteczności terapii w rozumieniu eradykacji HBV i wyeliminowania cccDNA [11, 12].

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA PRZEWLEKŁEGO ZAKAŻENIA, PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY HBV

Wszystkie światowe towarzystwa zajmujące się chorobami wątroby rekomendują uważne monitorowanie pacjentów zakażonych HBV, także tych, którzy w danej chwili nie kwalifikują się do rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej, oraz tych, którzy sami decydują o odroczeniu terapii przyczynowej [14–17].

W fazie immunotolerancji wskazane jest monitorowanie pacjentów co 3–6 miesięcy lub częściej, jeśli aktywność AlAT zaczyna wzrastać.

W fazie po serokonwersji HBeAg u pacjentów HBeAg-ujemnych, z prawidłową aktywnością AlAT, wiremią HBV-DNA < 2000 IU/ml zaleca się kontrolowanie AlAT co 3 miesiące w pierwszym roku obserwacji, a następnie co 6–12 miesięcy (AlAT, HBV-DNA).

U pacjentów z przetrwale prawidłową aktywnością AlAT oraz wiremią HBV-DNA 2000–20 000 IU/ml należy monitorować aktywność AlAT co 3 miesiące, a HBV-DNA co 6–12 miesięcy przez pierwsze 3 lata [15, 16].

W fazie nieaktywnego nosicielstwa antygenu HBsAg monitorowanie HBsAg i anty-HBe powinno się odbywać co 12 miesięcy, HBV-DNA – wyjściowo i co 6 miesięcy w pierwszym roku, następnie co 12 miesięcy oraz każdorazowo przy wzroście aktywności aminotransferaz (AspAT i AlAT). Ultrasonografię nadbrzusza również należy wykonywać co 12 miesięcy. Przy jakichkolwiek wątpliwościach można przeprowadzić biopsję wątroby.

Pacjenci immunokompetentni (z zachowaną odpornością) z obecnymi we krwi przeciwciałami anty-HBc *total* nie wymagają specjalnego protokołu monitorowania. W przypadku immunosupresji (pacjenci immunoniekompetentni – zwykle leczeni onkohematologicznie lub immunosupresyjnie z różnych powodów) wymagają powtarzania badań aktywności AlAT i AspAT co miesiąc. HBV-DNA oraz HBsAg trzeba kontrolować co 3 miesiące oraz przy każdej zwyżce aktywności aminotransferaz.

PIŚMIENNICTWO

1. Lok AS. Navigating the maze of hepatitis B treatments. Gastroenterology 2007; 132: 1586-94.
2. Juszczyk J, Boroń-Kaczmarska A, Cianciara J i wsp. Zalecenia terapeutyczne na rok 2013. Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego zapalenia wątroby typu B. Przegl Epidemiol 2013; 67: 383-91.
3. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma cross a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006; 295: 65-73.
4. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B vidal load. Gastroenterology 2006; 130: 678-86.
5. Bruix J, Sherman M. AASLD Practice Guideline. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2011; 53: 1020-2.
6. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM. OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. Lancet Oncol 2012; 13: e11-22.
7. EASL-AORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012; 56: 908-43.
8. Omata M, Lesmana LM, Tateishi R, et al. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendation on hepatocellular carcinoma. Hepatol Int 2010; 4: 439-74.
9. Thompson AJ, Nguyen T, Iser D, et al. Serum hepatitis B surface antygen and hepatitis B e antygen e titers: disease chase influences correlation with Vidal load and intrahepatic hepatitis B virus markers. Hepatology 2010; 51: 1933-44.
10. Manesisi EK, Papatheodorisis GV, Tiniakos DG, et al. Hepatitis B surface antygen: relation to hepatitis B replication parameters in HBeAg-negative chronic hepatitis B. J Hepatol 2011; 55: 61-8.
11. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative patients usuing HBsAg and HBV DNA level. Hepatology 2010; 52: 454-61.
12. Arends P, Rijckborst V, Zondervan PE, et al. Loss of intrahepatic HBsAg expression predicts sustained response to peginterferon and is reflected by pronounced serum HBsAg decline. J Viral Hepatitis 2014; 21: 897-904.
13. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. Clin Gastrol Hepatol 2014; 12: 16-26.
14. Juszczyk J. Hepatitis B. Patogeneza i terapia. Termedia, Poznań 2010; 37-56.
15. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012; 57: 167-85.
16. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. Hepatol Int 2012; 6: 531-61.
17. Toy M, Salomon J, Jiang H, et al. Population health impact and cost-effectiveness of monitoring inactive chronic hepatitis B and treating eligible patients in Shanghai, China. Hepatology 2014; 60: 46-55.

 DOI: 10.5114/hepatologia.2015.51785

PRACA POGLĄDOWA

Leczenie zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B a zapobieganie rozwojowi raka pierwotnego wątroby

The therapy of hepatitis B virus infection and prevention of hepatocellular carcinoma development

Monika Pazgan-Simon[1,2]
Jolanta Zuwała-Jagiełło[3]
Krzysztof Simon[1,2]

[1]I Oddział Zakaźny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego, Wrocław
[2]Zakład Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny, Wrocław
[3]Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

ADRES DO KORESPONDENCJI: Monika Pazgan-Simon, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław

STRESZCZENIE

Wirusowe zapalenie wątroby typu B (WZW typu B) należy do najczęstszych chorób zakaźnych wątroby. Szacuje się, że na świecie żyje 400 milionów osób przewlekle zakażonych i chorych na WZW typu B. Do rejonów o największej zapadalności należą kraje Bliskiego Wschodu, południowo-wschodniej Azji i Afryki Subsaharyjskiej. Rak pierwotny wątroby (*hepatocellular carcinoma* – HCC) jest piątym co do częstości występowania nowotworem na świecie u mężczyzn i dziewiątym u kobiet. Aż 54% wszystkich przypadków HCC ma związek z zapaleniem wątroby typu B. Leczenie zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) zapobiega progresji przewlekłego zapalenia do marskości wątroby i rozwojowi HCC. Również u pacjentów poddanych zabiegom TACE, resekcji czy transplantacji wątroby z powodu HCC supresja wiremii HBV przekłada się na rzadsze nawroty choroby nowotworowej i wydłużenie przeżycia chorych.

SŁOWA KLUCZOWE: terapia wirusowego zapalenia wątroby typu B, rak pierwotny wątroby.

ABSTRACT

Hepatitis B is one of the most common viral liver diseases. It is estimated that about 400 million people worldwide suffer from chronic HBV infection and chronic hepatitis B. The regions with the highest incidence include the Middle East, South-East Asia and Sub-Saharan Africa. Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most common malignancy in men and the ninth most common malignancy in women worldwide. Even 54% of all HCC cases are associated with hepatitis B. Hepatitis B therapy prevents progression of chronic hepatitis to cirrhosis and HCC development. Also in patients after TACE, liver resection (hepatectomy) or liver transplant, suppression of hepatitis B virus (HBV) results in rare HCC recurrence and longer patient survival.

KEY WORDS: hepatitis B treatment, hepatocellular carcinoma.

WSTĘP

Wirusowe zapalenie wątroby typu B (WZW typu B) należy do najczęstszych chorób wirusowych wątroby. Szacuje się, że ponad 400 milionów ludzi na świecie cierpi z powodu tej choroby. Naturalny przebieg zakażenia prowadzi do eliminacji antygenu S (HBsAg) aż u 92–95% chorych zakażonych w wieku dorosłym i niestety jedynie u 10% dzieci zakażonych okołoporodowo. U pozostałych osób rozwija się przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby (rzadziej postać pozawątrobowa zakażenia), z czego w ciągu 30 lat u ok. 50% osób stwierdza się marskość wątroby [1] z następczym 4-procentowym ryzykiem rozwoju raka pierwotnego wątroby (*hepatocellular carcinoma* – HCC) rocznie. Niestety do rozwoju HCC wśród chorych zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) może dojść także u pacjentów bez jakichkolwiek

uchwytnych zmian w wątrobie, z przewlekłym zapaleniem bez marskości wątroby, a nawet u pacjentów z dokonaną serokonwersją w układzie „e" i „s".

W leczeniu WZW typu B stosuje się obecnie pegylowany interferon α2a oraz analogi nukleozydowe i nukleotydowe (AN), takie jak entekawir (ETV), tenofowir (TDF), oraz starsze leki, np. lamiwudynę, adefowir, a także telbiwudynę i klewudynę (dwa ostatnie niedostępne w Polsce).

Wskazania do rozpoczęcia terapii u chorych zakażonych HBV określają systematycznie unowocześniane, podobne w treści wytyczne Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (*European Association for the Study of the Liver* – EASL) [2], Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Chorobami Wątroby (*American Association for the Study of Liver Diseases* – AASLD) oraz Polskiej Grupy Ekspertów HBV. Leczenie należy rozpoczynać u pacjentów z obecnymi zmianami zapalnymi lub zwłóknieniowymi w wątrobie, z podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz wiremią powyżej 2000 IU/ml. Niemniej pacjenci z marskością wątroby lub HCC mają wskazania do włączenia terapii nawet przy prawidłowych aktywnościach AlAT i niskiej wiremii HBV. Celem leczenia jest uzyskanie supresji wiremii do poziomu niewykrywalnego, poprawa stanu klinicznego, poprawa stanu histopatologicznego wątroby i w ten sposób zmniejszenie ryzyka rozwoju choroby nowotworowej, szczególnie u pacjentów z marskością wątroby.

EPIDEMIOLOGIA RAKA PIERWOTNEGO WĄTROBY

Pierwotny nowotwór wątroby stanowi przyczynę 6% wszystkich nowotworów, natomiast śmiertelność z powodu HCC wynosi 9%. W 2012 r. HCC był drugą przyczyną zgonów z powodu nowotworów (746 000). Do regionów świata o najwyższej zapadalności należą południowo-wschodnia Azja, Afryka Subsaharyjska i wyspy Melanezji, gdzie rozpoznaje się aż 85% wszystkich przypadków [3]. Nowotwór jest częsty również w południowej Europie, północnej Ameryce i środkowej Azji. Do znanych czynników ryzyka HCC należą marskość wątroby niezależnie od etiologii, przewlekłe zakażenie HBV, wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV), schistosomatoza, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*nonalcoholic steatohepatitis* – NASH), choroby metaboliczne wątroby. Ryzyko rozwoju nowotworu wzrasta przy kumulacji czynników ryzyka i kofaktorów, np. obecność marskości, zakażenia HBV i nadużywanie alkoholu powoduje, że ryzyko rozwoju HCC jest 1000-krotnie większe niż dla każdego z tych czynników osobno.

PATOGENEZA ROZWOJU RAKA PIERWOTNEGO WĄTROBY W KONTEKŚCIE PRZEWLEKŁEJ CHOROBY WĄTROBY

Podstawowym czynnikiem predysponującym do rozwoju HCC, niezależnie od etiologii, jest przewlekły proces martwiczo-zapalny. U chorych zakażonych HBV najważniejszym czynnikiem odpowiedzialnym za nasilenie tego procesu, postęp włóknienia, marskość i w konsekwencji rozwój HCC jest stopień nasilenia replikacji HBV. Wysoki poziom HBV-DNA, marskość wątroby, obecność antygenu „e", genotyp C HBV oraz duże stężenia HBsAg w surowicy są czynnikami sprzyjającymi powstaniu nowotworu. Dodatkowo u ponad 90% pacjentów z HCC zakażonych HBV stwierdza się obecność kofaktorów ontogenezy, takich jak współwystępowanie HCV (ale nie HDV), współwystępowanie HIV, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, spożywanie alkoholu, palenie tytoniu, narażenie na aflatoksyny, otyłość, cukrzyca typu 2, narażenie na algi w wodzie pitnej, niedobór selenu w diecie, współistnienie chorób metabolicznych. Wbrew wcześniejszym poglądom nie stwierdzono jednak dominującego onkogenu kodowanego przez HBV, co sugeruje pośrednie mechanizmy aktywacji onkogenezy przez HBV. U każdego pacjenta z HCC zakażonego HBV stwierdzono obecność HBV-DNA w komórkach nowotworu. Wykazano także aktywacje komórkowych onkogenów w konsekwencji integracji HBV-DNA do genomu gospodarza, indukcję genetycznej niestabilności wskutek integracji HBV-DNA i/lub regulacyjny wpływ białka HBx i związanego z nim IncRNA (długi niekodujący RNA) oraz stymulowanie przewlekłej odpowiedzi immunologicznej przez białka HBV [4, 5].

PROFILAKTYKA I HAMOWANIE ROZWOJU RAKA PIERWOTNEGO WĄTROBY U CHORYCH ZAKAŻONYCH WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B

Najważniejszym sposobem przeciwdziałania HCC związanemu z zakażeniem HBV jest zapobieganie zakażeniu HBV, czyli restrykcyjne przestrzeganie procesów sterylizacyjno-dezynfekcyjnych, przestrzeganie zasad bezpiecznego seksu oraz obowiązkowe szczepienie przeciwko HBV (poziom zaleceń 1b [6]). W Polsce od lat 90. XX w. dzieci (noworodki) są poddawane obowiązkowemu szczepieniu, jednak wśród osób dorosłych odsetek zaszczepionych w Polsce nie jest zbyt wysoki. W profilaktyce HCC należy uwzględnić terapię przyczynową u osób zakażonych HBV, a więc powstrzymanie kancerogenezy poprzez zahamowanie replikacji HBV do poziomu niewykrywalnego lub możliwie najniższego, wtórnie regresję zapalenia i włóknienia miąż-

szu wątroby, a w przypadkach zaawansowanych hamowanie rozwoju powikłań marskości wątroby.

Najkorzystniejszym momentem rozpoczęcia terapii jest stwierdzenie przewlekłego zapalenia wątroby. W przypadku marskości, w tym niewyrównanej, pacjenci także odnoszą korzyści z terapii przeciwwirusowej. Najlepiej jest rozpoczynać terapię od interferonu α ze względu na jego działanie immunomodulacyjne, przeciwwirusowe oraz antyonkogenne zarówno u pacjentów z marskością wątroby (możliwe tylko w przypadku marskości wyrównanej), jak i bez marskości. U pacjentów leczonych interferonem α, u których uzyskano trwałe zahamowanie replikacji HBV, ale nadal obecny jest HBsAg w surowicy, wciąż niestety istnieje zwiększone ryzyko rozwoju powikłań marskości wątroby i HCC.

Przy przeciwwskazaniach do zastosowania interferonu lub jego nieskuteczności w leczeniu wykorzystuje się AN, przy czym najkorzystniejsze jest zastosowanie analogów o dużej barierze genetycznej i dużej sile działania przeciwwirusowego: ETV i TDF. Terapia AN hamuje progresję w kierunku marskości wątroby u chorych przewlekle zakażonych, co nawet w przypadku wystąpienia HCC zwiększa szansę pacjenta na skuteczną terapię (lepsza wydolność wątroby [7]).

Jeśli chodzi o zmniejszanie ryzyka rozwoju HCC u chorych zakażonych HBV, najwięcej prac dotyczy lamiwudyny (lek ten nadal jest w użyciu w krajach o największym rozpowszechnieniu zakażenia HBV), a w mniejszym stopniu ETV, adefowiru i TDF. Choć lamiwudyna okazała się skuteczna w hamowaniu replikacji HBV, a więc w zmniejszaniu ryzyka rozwoju HCC, to niestety efekt jest krótkotrwały u większości pacjentów, a pojawienie się mutantów opornych na lamiwudynę skutkuje ponownym zwiększeniem ryzyka rozwoju HCC, zwłaszcza u starszych pacjentów.

Zdecydowanie skuteczniejsza pod tym względem jest terapia tenofowirem lub ETV. Wykazano, że 6-letnie leczenie TDF prowadzi do trwałej supresji wirusa oraz przyczynia się znacząco do zmniejszenia stopnia włóknienia i regresji marskości wątroby u 96% pacjentów. Aż 74% pacjentów z zaawansowanym włóknieniem po 6 latach nie miało marskości. Częstość występowania HCC u pacjentów leczonych TDF w badaniach 102/103 była niższa niż oczekiwana na podstawie kalkulatora ryzyka rozwoju HCC REACH-B i to zarówno u pacjentów z marskością, jak i bez marskości wątroby. U pacjentów bez marskości hamujący wpływ TDF na ryzyko rozwoju HCC stał się widoczny między 2. a 3. rokiem terapii, statystycznie znamienny był w 5. roku i pozostał znamienny w 6. roku (obniżenie 55%) [8].

Równie skuteczny pod tym względem okazał się ETV u chorych przewlekle zakażonych HBV leczonych długotrwale (ponad 3 lata – badanie Virgil). Odpowiedź wirusologiczna w trakcie terapii tym lekiem wiązała się z 71-procentową redukcją ryzyka rozwoju niewyrównania funkcji wątroby, HCC lub zgonu w porównaniu z grupą bez sukcesu wirusologicznego. Podobne wyniki uzyskali Hosaka i wsp. [9] w trakcie obserwacji japońskich pacjentów zakażonych HBV (Kohorta z Toranomon Hospital) oraz Chen i wsp. na Tajwanie [10].

Niezależnie od stosowanej terapii należy pamiętać, że u pacjentów z marskością wątroby (niezależny czynnik ryzyka rozwoju HCC) skuteczna terapia przeciwwirusowa nie eliminuje ryzyka nowotworzenia, a jedynie je zmniejsza.

WPŁYW TERAPII PRZECIWWIRUSOWEJ PO RESEKCJI NA NAWRÓT RAKA PIERWOTNEGO WĄTROBY I PRZEŻYCIE U PACJENTÓW Z WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B I RAKIEM PIERWOTNYM WĄTROBY

Istotnym problem jest leczenie zakażenia HBV u pacjentów po radykalnym leczeniu onkologicznym. Uważa się, że ryzyko późnej wznowy procesu nowotworowego wiąże się z wyjściową wysoką replikacją HBV i aktywnością zapalną wątroby [11]. W terapii zakażenia HBV u tych pacjentów zaleca się analogi jako leki dobrze tolerowane i bezpieczne, gdyż stosowanie preparatów interferonu α jest zbyt ryzykowne i obarczone wysokim ryzykiem wystąpienia niewyrównania funkcji wątroby, co zdecydowanie pogarsza przeżycie.

Azjatycko-Pacyficzne Towarzystwo Badań nad Wątrobą (*Asian Pacific Association for the Study of the Live* – APASL) zaleca terapię przeciwwirusową opartą na AN u wszystkich pacjentów z HCC i wiremią HBV-DNA > 2000 IU/ml bez marskości wątroby i przy każdej wartości HBV-DNA u pacjentów z marskością wątroby zarówno przed zabiegiem chirurgicznym, jak i po nim [12].

W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono w obserwacji 5-letniej, że pooperacyjne stosowanie lamiwudyny u pacjentów zakażonych HBV zmniejsza ryzyko ponownego pojawienia się HCC w porównaniu z grupą pacjentów nieleczonych (40,6% *vs* 49,7%) i zmniejsza śmiertelność (24,6% wobec 36,4%) [13] (tab. 1).

POSTĘPOWANIE PRZED TRANSPLANTACJĄ I PO TRANSPLANTACJI WĄTROBY

Dostępne wyniki badań klinicznych wskazują, że skuteczna terapia HBV z następczą supresją wiremii do poziomu niewykrywalnego co najmniej przez 3 miesiące przed przeszczepieniem wątroby zapobiega re-

aktywacji zakażenia po przeszczepieniu. Najbardziej standardowe postępowanie to kombinacja dawek immunoglobuliny anty-HBs oraz entekawir lub tenofowir, co zapobiega 98% nawrotów. Nie ma pewności co do częstości i wielkości dawek immunoglobuliny, jednak stężenie anty-HBsAb w surowicy powinno być utrzymywane na poziomie ≥ 100 IU/ml [14]. Ze względu na wysoki koszt immunoglobuliny i kłopoty z jej dostępnością obecnie dąży się do skrócenia okresu jej podawania lub zmniejszenia dawki, a nawet stosowania terapii opartej na jednym lub dwóch analogach bez immunoglobuliny [15]. Wydaje się, że dla zapobiegania nawrotowi istotna jest supresja osoczowego HBcrAg (*HBeAg + HBcAg and 22 kDa precore protein coded with HBV precore/core gen*) i komórkowego cccDNA. Uważa się, że w tym okresie należy stosować analogi o wysokiej sile działania i wysokiej barierze genetycznej, takie jak entekawir i TDF. Ich stosowanie poprawia również ogólną kondycję wątroby i wpływa korzystnie na ostateczne przeżycie [9].

Zimmerman i wsp. przeanalizowali losy 101 pacjentów z HCC/HBV poddanych przeszczepieniu wątroby, których następnie leczono lamiwudyną (150 mg) dziennie i HBIG (przed 1998 r. 10 000 *i.v.*, dalej 10 000 przez 7 dni i dalej tę dawkę co miesiąc; po 1998 r. 10 000 *i.v.*, dalej 2000 przez 6 dni, dalej 1560 *i.m.*). Pacjenci tak leczeni mieli mniejsze ryzyko zgonu. Nawroty nowotworu w przeszczepionej wątrobie korelowały z wyjściowo dużymi wartościami AFP > 500 ng/ml, inwazją guza do naczyń i nawrotem replikacji HBV [16].

POSTĘPOWANIE PO ZABIEGACH EMBOLIZACJI NACZYŃ DRENUJĄCYCH GUZY U PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANYM RAKIEM PIERWOTNYM WĄTROBY

Zabiegi embolizacji naczyń drenujących guzy (*transarterial chemoembolization* – TACE) sprzyjają reaktywacji zakażenia HBV (u pacjentów z dodatnimi przeciwciałami anty-HBc oraz ujemnymi HBsAg) [17], dlatego konieczne jest stosowanie u tych pacjentów AN. Xu i wsp. w grupie chorych leczonych po zabiegu lamiwudyną zaobserwowali, w porównaniu z grupą, u której nie stosowano AN, dłuższy czas do progresji nowotworu [8,2 miesiąca w grupie chorych leczonych lamiwudyną *vs* 4,3 miesiąca u osób nieleczonych ($p = 0{,}005$)] oraz większe roczne (83% *vs* 60%), dwuletnie (69% *vs* 48%) i pięcioletnie przeżycie (58% *vs* 48%). Czynnikami istotnymi dla przeżycia były lamiwudyna oraz niski poziom AFP [18].

Podobne wyniki uzyskano u 70 pacjentów zakażonych HBV i leczonych z powodu HCC chemoembolizacją guza, którym podawano lamiwudynę 100 mg przez 24 tygodnie [19].

TABELA 1. Wskazania do terapii przeciwwirusowej u pacjentów z rakiem wątroby po leczeniu choroby onkologicznej

Czynniki związane z HBV wymagające terapii przeciwwirusowej po resekcji HCC
1) HBV-DNA > 10^4 kopii/ml w momencie zabiegu chirurgicznego
2) obecny HBeAg i/lub anty-HBcAg w tkankach
3) wysoka aktywność AlAT lub zwłóknienie > 6 w skali Ishak
4) wysoka ekspresja cząsteczek zapalnych w tkankach okołoguzowych

POSTĘPOWANIE PO RESEKCJI GUZA LUB ABLACJI PRĄDEM O CZĘSTOTLIWOŚCI RADIOWEJ U PACJENTÓW Z RAKIEM PIERWOTNYM WĄTROBY

Kubo i wsp. w badaniu podawali lamiwudynę pacjentom zakażonym HBV po resekcji guza lub po ablacji prądem o częstotliwości radiowej (*radiofrequency ablation* – RFA) z powodu HCC. Stwierdzili dłuższy czas przeżycia w porównaniu z pacjentami nieleczonymi AN [20]. Podobne wyniki uzyskali Li i wsp., jednak terapia AN nie wpływała na ryzyko wznowy HCC [21] (tab. 2).

MOŻLIWOŚCI UZUPEŁNIENIA TERAPII

Leczenie pacjenta z przewlekłą chorobą wątroby należy prowadzić kompleksowo. W niniejszym artykule wielokrotnie podkreślano potrzebę terapii przeciwwirusowej u pacjentów zakażonych HBV z przewlekłą chorobą wątroby lub bez niej, ale również po zabiegu resekcji guza czy transplantacji wątroby. Ze względu na mnogość poznanych kofaktorów nowotworzenia u chorych zakażonych HBV istotna i skuteczna jest również terapia innych towarzyszących chorób wątroby, co może zmniejszyć ryzyko rozwoju HCC. Wykazano, że u pacjentów z marskością wątroby i współistniejącą cukrzycą zastosowanie statyn czy metforminy w terapii zmniejsza ryzyko rozwoju HCC [22]. Równie ważne jest promowanie zdrowego stylu życia i redukcja masy ciała u pacjentów otyłych, a więc zmniejszenie ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego [23].

TABELA 2. Czynniki związane z zakażeniem HBV wpływające na ryzyko wznowy HCC i długość przeżycia

Czynnik, miejsce badania	Wpływ na przeżycie	Ryzyko nawrotu HCC
HBeAg, surowica	pogarsza	wczesne
HBcrAg, surowica		niezależny czynnik wznowy
duże stężenie HBV-DNA, w tkance okolicy guza	niekorzystny	duże
wiremia poniżej < 10^4 IU/ml, surowica	poprawa	mniejsze

PIŚMIENNICTWO

1. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. Semin Liver Dis 2010; 30: 3-16.
2. EASL (European Association For The Study of The Liver). EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012; 57: 167-85.
3. Du Y, Su T, Ding Y, Cao G. Effects of antiviral therapy on the recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection or liver transplantation. Hepat Mon 2012; 12: e6031.
4. Huang JF, Guo YJ, Zhao CX, et al. Hepatitis B virus X protein (HBx)-related long noncoding RNA (lncRNA) down-regulated expression by HBx (Dreh) inhibits hepatocellular carcinoma metastasis by targeting the intermediate filament protein vimentin. Hepatology 2013; 57: 1882-92.
5. Neuveut C, Wei Y, Buendia MA. Mechanisms of HBV-related hepatocarcinogenesis. J Hepatol 2010; 52: 594-604.
6. Ni YH, Chang MH, Huang LM, et al. Hepatits B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. Ann Intern Med 2001; 135: 796-800.
7. Ridruejo E. Does hepatitis B virus therapy reduce the risk of hepatocellular carcinoma? Expert Opin Drug Saf 2015; 14: 439-51.
8. Marcelin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5- year open-label follow up study. Lancet 2013; 381: 468-75.
9. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. HBcrAg is a predictor of post-treatment recurrence of hepatocellular carcinoma during antiviral therapy. Liver Int 2010; 30: 1461-70.
10. Chen CH, Lee CM, Hu TH, et al. Virological response of entecavir monotherapy is associated with a lower probability of clinical disease progression in nucleos(t)ide analogue-experienced chronic hepatitis B patients with cirrhosis. Hepatology 2012; 56, 4 Suppl, 2012 AASLD, The Liver Meeting, USA, Boston, 2012; 391A, abstract 404.
11. Wong GL. How does hepatitis B virus infection react to hepatocellular carcinoma treatment? J Gastroenterol Hepatol 2012; 27: 1-2.
12. Asis-Pacific Working Party on Prevention of Hepatocellular Carcinoma. Prevention of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region: consensus statements. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 657-63.
13. Sakamoto K, Beppu T, Hayashi H, et al. Antiviral therapy and long-term outcome for hepatits B virus-related hepatocellular carcinoma after curative liver resection in a Japanese cohort. Anticancer Res 2015; 35: 1647-55.
14. Bihl F, Russmann S, Gurtner V, et al. Hyperimmune anti-HBs plasma as alternative to commercial immunoglobulins for prevention of HBV recurrence after liver transplantation. BMC Gastroenterol 2010; 10: 71.
15. Ahn J, Cohen SM. Prevention of hepatits B recurrence in liver transplant patients using oral antiviral therapy without long-term hepatits B immunoglobulin. Hepat Mon 2011; 11: 638-45.
16. Zimmerman MA, Ghobrial RM, Tong MJ, et al. Antiviral prophylaxis and recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation in patients with hepatitis B. Transplant Proc 2007; 39: 3276-80.
17. Peng JW, Lin GN, Ziao JJ, Jiang XM. Hepatitis B virus reactivation in hepatocellular carcinoma patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization therapy. Asia Pac J Clin Oncol 2012; 8: 356-61.
18. Xu X, Huang P, Tian H, et al. Role of lamivudine with transarterial chemoembolization in the survival of patients with hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2014; 29: 1273-8.
19. Piao CY, Fujioka S, Iwasaki Y, et al. Lamivudine treatment in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma – using an untreated, matched control cohort. Acta Med Okayama 2005; 59: 217-24.
20. Kubo S, Tanaka H, Takemura S, et al. Effects of lamivudine on outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with active replication of hepatits B virus. Hepatol Res 2007; 37: 94-100.
21. Li N, Lai EC, Shi J, et al. A comparative study of antiviral therapy after resection of hepatocellular carcinoma in the immune active phase of hepatitis B virus infection. Ann Surg Oncol 2010; 17: 179-85.
22. McGlynn KA, Hagberg K, Chen J, et al. Statin use may reduce risk for liver cancer. J Natl Cancer Inst 2015; 107: pii: djv009. doi: 10.1093/jnci/djv009.
23. Ligibel JA, Alfano CM, Courneya KS, et al. Expert discusses ASCO's policy statement on obesity-cancer risk. J Clin Oncol 2014; doi 10.1200/JCO. 2014.58.4680.

PRACA POGLĄDOWA

Utajone zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B

Occult hepatitis B

Marcin Dręczewski
Piotr Stalke
Tomasz Smiatacz

Klinika Chorób Zakaźnych, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

ADRES DO KORESPONDENCJI: Marcin Dręczewski, Klinika Chorób Zakaźnych, Gdański Uniwersytet Medyczny ul. Smoluchowskiego 18, 80-214 Gdańsk, e-mail: mdreczewski@gumed.edu.pl

STRESZCZENIE

Utajone zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV, *occult HBV infection* – OBI) definiowane jest jako obecność w wątrobie (wg niektórych autorów także we krwi) materiału genetycznego HBV przy niewykrywalnym w surowicy antygenie HBs. Taki stan jest najczęściej skutkiem silnego zahamowania replikacji HBV. Badania epidemiologiczne dotyczące zjawiska OBI wykazują zróżnicowanie częstości jego występowania w różnych populacjach na świecie, prawdopodobnie z powodu różnic metodologicznych metod diagnostycznych. Utajone zakażenie HBV jest istotnym problemem klinicznym, gdyż zakażenie HBV może być przenoszone przez transfuzję krwi lub przeszczepienie narządu. W stanach immunosupresji (głównie w trakcie chemioterapii) może dojść do reaktywacji replikacji HBV, często o ciężkim przebiegu klinicznym, wikłającym leczenie choroby podstawowej. Utajone zakażenie HBV może być przyczyną szybszej progresji do marskości innych chorób wątroby, takich jak przewlekłe zakażenie HCV. Doniesienia literaturowe sugerują prawdopodobny wpływ OBI na rozwój raka wątrobowokomórkowego.

SŁOWA KLUCZOWE: utajone zakażenie HBV, przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B, antygeny wirusa zapalenia wątroby typu B.

ABSTRACT

The persistence of hepatitis B virus (HBV) DNA in the hepatocytes (in some cases in peripheral blood) of HBS-Ag negative individuals is termed occult HBV infection (OBI). Majority of cases of OBI is mainly due to strong suppression of HBV replication. The OBI is worldwide-diffused entity and available data concerning its prevalence is contrasting, mainly because of different sensitivity of diagnostic methods. The OBI may be relevant in several clinical contexts. It can be transmitted in the blood derived fluids transfusion or organ transplantation. Immunosuppression (mainly chemotherapy) may induce occult HBV reactivation, with acute and severe hepatitis development. Occult HBV infection can accelerate progression of other liver diseases, such as chronic hepatitis C. Evidence indicates that OBI may be important risk factor of the development of hepatocellular carcinoma.

KEY WORDS: occult HBV infection, chronic, hepatitis B, hepatitis B antigens.

WSTĘP

Wirus zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV), pomimo szerokiego stosowania szczepień i dostępnego leczenia, stanowi nadal ważną przyczynę chorobowości i śmiertelności na świecie. Szacuje się, że ok. 30% ludzi na świecie miało kontakt z zakażeniem HBV, ponadto ok. 400 milionów osób jest nadal przewlekle zakażonych [1]. Obraz kliniczny zakażenia HBV jest zróżnicowany, wyodrębnia się ostre wirusowe zapalenie wątroby (WZW), które może przebiegać w postaci nadostrego WZW (*hepatitis fulminans*) prowadzącego do ostrej niewydolności wątroby, przewlekłe WZW typu B i przewlekłe nieaktywne zakażenie HBV (*non-active carrier*). Następstwem przewlekłego zakażenia HBV może być rozwój marskości wątroby wraz z towarzyszącymi komplikacjami, a także rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC), który może się rozwijać także w wątrobie bez cech marskości [2].

Rekomendacje Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Wątrobą (*European Association for the Study of the Liver* – EASL) w naturalnym przebiegu prze-

wlekłego zakażenia HBV wyróżniają kilka faz, które niekoniecznie muszą następować bezpośrednio po sobie [3]. Fazę tolerancji immunologicznej (*immunotolerance phase*) cechuje obecność w surowicy antygenów HBe (HBeAg) i HBs (HBsAg), nasilona replikacja HBV (którą odzwierciedla duże stężenie HBV DNA w surowicy) oraz prawidłowa lub nieznacznie podwyższona aktywność aminotransferaz (AlAT, AspAT). W biopsji wątroby u tych pacjentów stwierdza się minimalną aktywność zapalną lub jej całkowity brak, a włóknienie zrębu wątroby jest bardzo powolne lub brak go całkowicie. Czas trwania tej fazy choroby jest zmienny, zależy od wieku pacjenta w chwili zakażenia HBV. Może ona trwać nawet ok. 10–30 lat u osób, które nabyły zakażenie w okresie okołoporodowym lub niemowlęcym. Jeśli do zakażenia doszło w późniejszym dzieciństwie lub w wieku dorosłym, faza immunotolerancji trwa zazwyczaj krótko [4].

Faza immunoaktywności (*immunoactive phase*) u pacjentów HBe-dodatnich rozpoczyna się w momencie utraty tolerancji immunologicznej wobec obecności białek HBV, której skutkiem jest nasilona odpowiedź immunologiczna prowadząca do eliminacji zakażonych hepatocytów przy udziale limfocytów cytotoksycznych. W surowicy pacjentów wykrywa się HBeAg i HBsAg, a stężenie HBV DNA jest duże (jednak znacznie mniejsze niż u chorych w fazie immunotolerancji), fluktuuje, ale zazwyczaj ma tendencję spadkową, proporcjonalnie do skuteczności układu immunologicznego w ograniczaniu replikacji HBV. Aktywność aminotransferaz (AlAT, AspAT) jest podwyższona i – podobnie jak wiremia – ulega wahaniom. W badaniu histopatologicznym bioptatu wątroby widoczne są cechy umiarkowanie lub znacznie nasilonego procesu zapalnego, któremu towarzyszy różnie nasilone włóknienie. Przebieg kliniczny jest proporcjonalny do nasilenia i lokalizacji nacieków zapalnych, a zejście choroby zależy od progresji włóknienia [5].

Nie w pełni skuteczna odpowiedź immunologiczna prowadzi do częściowej kontroli zakażenia HBV, objawiającej się serokonwersją HBeAg do anty-HBe, a następnie przejściem do fazy nieaktywnego nosicielstwa. Nadal wykrywa się HBsAg, a stężenie HBV DNA jest poniżej 2000 IU/ml, czasem wręcz poniżej progu detekcji (*low level of detection* – LLD). Aktywność AlAT jest zazwyczaj prawidłowa, a w biopsji wątroby nie stwierdza się obecności nacieków zapalnych lub są one minimalne, zlokalizowane zazwyczaj w obrębie przestrzeni wrotnych. W tej fazie zakażenia ryzyko progresji choroby do marskości i rozwoju HCC jest niskie, jednak wciąż obecne [6].

Przewlekłe HBe-ujemne WZW typu B jest konsekwencją zakażenia szczepem HBeAg-ujemnym – z mutacją regionu preC/C. Szczepy te nie są zdolne do syntezy HBeAg (HBeAg(–) – „e minus"). Zakażenia takie charakteryzują się brakiem HBeAg przy jednoczesnej obecności HBsAg, znacznie zwiększonym stężeniem HBV DNA oraz podwyższoną aktywnością AlAT. U chorych zakażonych wariantami „e minus" HBV dochodzi do nasilenia procesu zapalnego w wątrobie, bardziej agresywnego przebiegu zakażenia i szybszego rozwoju marskości wątroby oraz HCC [7].

U nieaktywnych nosicieli HBV HBsAg może być okresowo tub trwale niewykrywalny. Taki stan jest zwykle wyrazem osiągnięcia trwałej kontroli nad zakażeniem HBV. Regresja HBsAg w surowicy u chorego bez marskości wiąże się z poprawą rokowania, zmniejszeniem ryzyka rozwoju marskości wątroby, jej dekompensacji czy HCC. Znaczne zaawansowanie włóknienia, pomimo utrzymywania się niewykrywalnego HBsAg oraz wiremii HBV, może prowadzić do dalszej progresji choroby, w tym HCC i dekompensacji marskości wątroby [4].

REPLIKACJA WIRUSA

Wirus zapalenia wątroby typu B należy do rodziny *Hepadnaviridae*, obejmującej spokrewnione gatunki wyposażone w otoczkę, patogenne dla ludzi i zwierząt oraz charakteryzujące się podobną strukturą genetyczną i mechanizmami replikacyjnymi [8]. Genom wirusa składa się z kolistego, częściowo dwuniciowego DNA o długości ok. 3200 par zasad, zorganizowanego w cztery częściowo nakładające się ramki odczytu (ORF): preS/S, preC/C, P i X. ORF preS/S koduje trzy białka: preS1 (duże – L), preS2 (średnie – M) i S (małe), składające się na HBsAg. ORF PreC/C koduje HBcAg i HBeAg, a ORF P polimerazę wirusową, zawierającą trzy aktywności enzymatyczne: polimerazę, RNazę H oraz odwrotną transkryptazę. ORF X koduje białko regulatorowe X, niezbędne do replikacji wirusa i zdolne do transaktywacji wielu genów HBV i gospodarza [9].

Pierwszym krokiem w cyklu replikacyjnym jest rozpoznanie receptora błonowego hepatocytów przez białka otoczki HBV. Główną rolę odgrywa tu białko L. Stwierdzono, że myristylowana domena preS1 białka L odpowiada za zakażanie hepatocytów poprzez wiązanie się ze specyficznym receptorem, zidentyfikowanym w roku 2012 jako białko NTCP (*sodium taurocholate cotransporting polypeptide*). Ten polipeptyd należy do większego systemu transportu kwasów żółciowych, zlokalizowanego na błonie podstawno-bocznej hepatocytów [10]. W proces fuzji wirionu z błoną hepatocytów zaangażowane są prawdopodobnie także inne kofaktory [10]. Po wniknięciu do cytoplazmy i uwolnieniu z otoczki nukleokapsyd jest transportowany do jądra hepatocytu, a genom HBV zostaje przekształcony

w postać kolistą (*covalently closed circular DNA* – cccDNA) z wykorzystaniem ludzkich enzymów jądrowych. Następnym etapem replikacji jest transkrypcja na matrycy cccDNA wirusowego mRNA i pregenomowego RNA. Produkty transkrypcji są transportowane do cytoplazmy, gdzie w wyniku translacji syntezowane są wszystkie białka wirusowe. Powstające w cytoplazmie monomery zbudowane z białka c są łączone z pregenomowym RNA w nukleokapsyd, wewnątrz którego następuje synteza wirusowego DNA na matrycy pregenomowego RNA za pomocą odwrotnej transkryptazy – jest to tzw. dojrzewanie wirionów. Większość gotowych nukleokapsydów, po pokryciu białkami otoczki, jest uwalniana poza hepatocyt, niewielka ilość recyrkuluje do jądra hepatocytu jako wolny nukleokapsyd lub w wyniku ponownej infekcji pełnym wirionem poprzez receptor NTCP [10].

Ważnym momentem w replikacji HBV, odpowiedzialnym za przetrwanie zakażenia, jest utworzenie HBV cccDNA [11]. W krążących we krwi obwodowej wirionach HBV jest obecna inna postać materiału genetycznego HBV: *relaxed circular* DNA – rcDNA. Ta postać po zakażeniu hepatocytu i po dotarciu do jego jądra jest przekształcana przy użyciu mechanizmów naprawczych gospodarza w cccDNA, które po związaniu z białkami histonowymi i niehistonowymi tworzy stabilną strukturę podobną do chromatyny gospodarza. Tak powstały cccDNA HBV pozostaje w jądrze hepatocytu jako stabilny minichromosom i wzorzec do produkcji białek wirusowych [12]. Długi czas życia hepatocytów oraz stabilność cccDNA odpowiada za przetrwanie infekcji, także u chorych po serokonwersji HBsAg do anty-HBs.

PATOGENEZA UTAJONEGO ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B

Utajone zakażenie HBV (*occult HBV infection* – OBI) definiuje się jako obecność materiału genetycznego HBV w tkance wątrobowej przy niewykrywalnych białkach wirusa, w tym HBsAg, w surowicy [13]. Taki stan jest częstym następstwem przebycia ostrego WZW typu B u dorosłych, kiedy u ok. 95% chorych dochodzi do samoograniczającego się zakażenia objawiającego się serokonwersją HBsAg/anty-HBs oraz HBeAg/anty-HBe, a w konsekwencji do remisji procesu zapalnego w wątrobie. Utajone zakażenie HBV można podzielić na dwie grupy: OBI seropozytywne (anty-HBs- i/lub anty-HBc-dodatni) i seronegatywne (anty-HBs- i anty-HBc-ujemny). Seropozytywne OBI można zatem rozpoznać po przebytym ostrym WZW typu B lub po zaniknięciu antygenu HBs u osób przewlekle zakażonych. Seronegatywne OBI może być wynikiem pierwotnej infekcji albo zaniku przeciwciał anty-HBs. Około 20% chorych z OBI nie ma w surowicy żadnych markerów serologicznych zakażenia HBV [14]. Dopiero wykorzystanie metod molekularnych (PCR) w diagnostyce zakażenia HBV umożliwiło głębsze poznanie biologii i epidemiologii OBI.

Patogeneza OBI nie jest w pełni wyjaśniona. Brak HBsAg w surowicy u niektórych chorych z OBI można by wyjaśnić zmiennością wirusa HBV, a sugerowane mechanizmy to: 1) synteza zmienionych antygenów białek otoczki, nierozpoznawanych przez dostępne komercyjnie i powszechnie stosowane w rutynowej diagnostyce testy, 2) obecność wariantów HBV z upośledzoną aktywnością replikacyjną (wywołaną mutacjami w genie *pol*), wyselekcjonowanych stosowanymi lekami przeciwwirusowymi, 3) obecność wariantów HBV z defektem syntezy białek S, wywołanym mutacjami w regionie promotorowym ORF S. Liczne doniesienia wykazały obecność różnych mutacji w genomie wariantów HBV (*quasispecies*) izolowanych od pacjentów z OBI, jednak ich heterogenność nie różni się istotnie od tych stwierdzanych u chorych z jawną infekcją (HBsAg(+)). Dlatego też zaakceptowano pogląd, że OBI jest raczej skutkiem silnego zahamowania replikacji i ekspresji genów HBV [15].

EPIDEMIOLOGIA UTAJONEGO ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B

Występowanie OBI na świecie nie zostało dostatecznie udokumentowane, a uzyskiwane wyniki w badaniach przekrojowych w dużej mierze zależą od czułości testów użytych do jakościowego oznaczania stężeń HBsAg i HBV DNA. Częstość występowania OBI zależy od częstości występowania zakażenia HBV w danej populacji, dlatego różni się istotnie pomiędzy regionami geograficznymi [16]. Stwierdza się większą częstość występowania OBI w regionach świata, gdzie przeważa wertykalna droga transmisji HBV. W Europie częstość występowania OBI u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby, ale nie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV), mieści się w przedziale od 20% do 30%. U chorych, u których współistnieje HCV, wynosi 20% we Francji, 33% we Włoszech, do nawet 80% w Japonii [17, 18]. W przeprowadzonym w 2013 r. w USA badaniu obejmującym 200 chorych zakażonych HCV z marskością wątroby poddanych transplantacji wątroby OBI potwierdzono u 50% [19]. Utajone zakażenie HBV potwierdzono także u 42% chorych poddanych przeszczepieniu wątroby z powodu marskości poalkoholowej [20]. Dużą częstość OBI obserwowano u pacjentów stosujących narkotyki dożylne, chorych na hemofilię i zakażonych HIV. W opublikowanej w 2015 r. metaanalizie porównano rezultaty kilkunastu badań

populacyjnych przeprowadzonych w tej grupie chorych – częstość OBI wynosiła 0,63–84% [21]. Autorzy wyjaśniają tak znaczną rozbieżność wyników różnicami w metodologii detekcji HBV i różnorodnością doboru analizowanych grup pacjentów (różnice geograficzne częstości występowania zakażenia HBV, analizy ograniczone do grup szczególnie narażonych na zakażenie, nieproporcjonalnie niska reprezentacja chorych bez markerów zakażenia HBV).

W Polsce nie przeprowadzono dotąd systematycznej analizy częstości występowania OBI, jednak codzienna praktyka wskazuje, że problem ten dotyczy głównie młodych osób dorosłych. Skuteczne i powszechne szczepienia (dzieci!) ograniczyły zapadalność na ostre WZW HBV do wartości, które należą do najniższych w Europie. Coraz większa dostępność skutecznych terapii z czasem ograniczy zapewne grupę osób dorosłych aktywnie replikujących HBV. Dlatego można zakładać, że OBI będzie w przyszłości jedną z częstszych postaci przewlekłego zakażenia HBV. Zwiększająca się częstość stosowania immunosupresji i immunoterapii będzie zapewne ujawniać kliniczne zagrożenia związane z tym zjawiskiem.

ZNACZENIE KLINICZNE UTAJONEGO ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B

Rola w transfuzjologii

O możliwości wystąpienia potransfuzyjnego zapalenia wątroby u pacjentów, którzy otrzymali krew od dawców HBsAg-ujemnych i anty-HBc-dodatnich, doniesiono po raz pierwszy w 1978 r. [22]. Współcześnie ryzyko wystąpienia potransfuzyjnego zapalenia wątroby w państwach uprzemysłowionych jest bardzo niskie, chociaż opisy takich przypadków wciąż są publikowane. Wirusy zapalenia wątroby typu B i C mają identyczną drogę przenoszenia, jednak ryzyko transmisji w przypadku HBV (1/63 000) jest wyższe niż HCV (1/103 000) [23]. Utajone zakażenie HBV może być jedną z przyczyn tej różnicy. Do takiej transmisji może dojść w przypadku transfuzji krwi od pacjenta, u którego występuje ostre zakażenie HBV (w okresie wysokiej wiremii, przed pojawieniem się w jego surowicy markerów infekcji), gdy dawca jest zakażony dzikimi wariantami wirusa HBV w fazie utajonego zakażenia HBV (OBI) albo jest nosicielem wariantu HBS-minus (np. mutacje punktowe w regionie preS1/preS2 lub S HBV, niewykrywalny rutynowymi metodami antygen HBs) [13]. Stosowanie metod polegających na wykrywaniu obecności kwasów nukleinowych wirusów hepatotropowych pozwala na eliminowanie potencjalnych dawców z wykrywalnym HBV DNA, niezależnie od profilu serologicznego.

Rola w przewlekłych chorobach wątroby

Przedmiotem kontrowersji jest zagadnienie, czy OBI może wywoływać lub przyczyniać się do uszkodzenia wątroby. Słabo nasiloną aktywność martwiczo-zapalną stwierdzano w badaniu histopatologicznym wycinków wątroby pobranych od pacjentów wiele lat po przebyciu ostrego WZW typu B [24]. Podobnie utrzymującą się śladową aktywność zapalną i okresowo wykrywalny materiał genetyczny wirusa opisano w przypadku świstaków amerykańskich, które wyzdrowiały po ostrym zapaleniu wątroby wywołanym przez WHV (*woodchuck hepatitis virus*), stosowany jako eksperymentalny, zwierzęcy model infekcji HBV [25].

Ważnym klinicznie zagadnieniem jest OBI towarzyszące przewlekłemu WZW typu C (*chronic hepatitis C* – CHC) – koinfekcja HBV i HCV, gdzie opisywano okresowe zwyżki aktywności AlAT [26]. Ponadto potwierdzono, że OBI może obniżać skuteczność leczenia przeciwwirusowego pegylowanym interferonem α z rybawiryną u chorych z CHC.

W francuskim badaniu z udziałem 203 pacjentów z CHC poddanych leczeniu przeciwwirusowemu OBI stwierdzono u 23% chorych. W porównaniu z grupą osób niezakażonych pacjenci z OBI charakteryzowali się istotnie większym średnim stężeniem HCV RNA, bardziej nasiloną aktywnością zapalną i włóknieniem w badaniu histologicznym wycinków wątroby oraz znamiennie niższym odsetkiem trwałej odpowiedzi wirusologicznej (*sustained viral response* – SVR) (23% *vs* 45%, $p < 0{,}05$) [27]. W licznych badaniach dobrze udokumentowano, że jawna koinfekcja HBV pogarsza przebieg CHC, jednak utajone zakażenie HBV prawdopodobnie wpływa także niekorzystnie na rokowanie w CHC. W japońskim badaniu prospektywnym z udziałem pacjentów z CHC oceniano ryzyko rozwoju HCC. Utajone zakażenie HBV potwierdzono u 44% chorych, natomiast skumulowane ryzyko rozwoju HCC było istotnie większe w grupie chorych z OBI [28].

W badaniu Dionysos [29] częstość występowania kryptogennej marskości wątroby oszacowano na 24%. U znacznej części pacjentów OBI miał prawdopodobnie wpływ na rozwój marskości. W kohorcie liczącej 159 chorych z kryptogenną przewlekłą chorobą wątroby u 28% pacjentów potwierdzono replikację HBV, natomiast wśród osób anty-HBc-dodatnich ten odsetek wynosił 100% [30].

Leczenie immunosupresyjne

Możliwość reaktywacji lub zaostrzenia przewlekłego WZW u chorych poddanych chemioterapii przeciwnowotworowej jest znana od końca lat 70. XX w. To zjawisko wiąże się z zaostrzeniem histologicznych

i biochemicznych wykładników WZW, prowadzi niekiedy do ostrej niewydolności wątroby, obarczonej znaczną śmiertelnością [31]. Reaktywacja zakażenia HBV bywa także przyczyną przerwania lub modyfikacji leczenia przeciwnowotworowego, gdyż często prowadzi do niepowodzenia terapeutycznego. Immunosupresja wywołana chemioterapią może powodować utratę kontroli immunologicznej nad zakażeniem i w konsekwencji znaczne nasilenie replikacji. Zakończenie chemioterapii skutkuje rekonstrukcją układu immunologicznego, który niszczy hepatocyty zakażone HBV, co objawia się naciekami zapalnymi i martwicą komórek wątroby. Ryzyko takiej reaktywacji oszacowano na 24–67% u chorych z chłoniakami nieziarniczymi i 14–21% w przypadku guzów litych [32]. Ryzyko reaktywacji zależy od poziomu HBV DNA, rodzaju nowotworu, zastosowanego schematu chemioterapii i intensywności immunosupresji. Reaktywacja przewlekłego WZW wywołana chemioterapią jest najczęściej opisywana w przebiegu leczenia nowotworów hematologicznych. U pacjentów z OBI zdarza się znacznie rzadziej w porównaniu z chorymi z jawną infekcją HBV. Szczególnie dobrze opisano ryzyko wystąpienia reaktywacji u chorych z OBI poddanych chemioterapii z zastosowaniem rituksymabu czy mieloablacji przed przeszczepieniem komórek hematopoezy. Do innych najczęściej wymienianych leków o największym potencjale reaktywacji zakażenia HBV zalicza się deksametazon, antracykliny i inne niż rituksymab przeciwciała monoklonalne (np. infliksymab).

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami EASL obligatoryjny jest pomiar wiremii HBV i profilaktyczne podawanie analogów nukleotydów lub nukleozydów każdemu choremu HBsAg-dodatniemu przed rozpoczęciem chemioterapii lub immunosupresji. Chorzy HBsAg-ujemni i anty-HBc-dodatni powinni mieć oznaczoną wiremię HBV przed rozpoczęciem immunosupresji, a w przypadku wykrycia HBV DNA powinni być leczeni tak jak pacjenci HBsAg-dodatni. Osoby HBsAg-ujemne, anty-HBc-dodatnie z niewykrywalnym HBV DNA w surowicy powinny mieć regularnie (co 1–3 miesiące) oznaczaną aktywność AlAT i poziom HBV DNA, profilaktykę należy wdrożyć po potwierdzeniu reaktywacji zakażenia, jeszcze przed wzrostem aktywności AlAT. Niektórzy eksperci zalecają profilaktykę u wszystkich chorych HBsAg-ujemnych, anty-HBs-dodatnich, anty-HBc-dodatnich, jeśli mają otrzymać rituksymab lub schemat wielolekowy [3].

Utajone zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B w przeszczepach narządów litych

W przypadku przeszczepienia wątroby od dawcy zakażonego HBV niezakażonemu biorcy, niepoddanemu immunoprofilaktyce dochodzi zazwyczaj do reaktywacji zakażenia. Brak profilaktyki może spowodować nawrót replikacji HBV w przeszczepionej wątrobie. Reaktywację HBV obserwowano u 80–100% chorych, a śmiertelność wynosiła 50% w ciągu 2 lat po przeszczepie [33]. Wprowadzenie do codziennej praktyki profilaktyki nawrotów przy użyciu analogów nukleozydowych i immunoglobuliny przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B immune globulin* – HBIG) pozwoliło zredukować ten odsetek do ok. 10%.

W 2010 r. opublikowano metaanalizę podsumowującą rezultaty 39 badań z ostatnich 15 lat, obejmującą łącznie 903 biorców wątroby od dawców anty-HBc-dodatnich. Nawrót zakażenia HBV zaobserwowano u 11% biorców HBs-dodatnich. Zakażenie *de novo* rozwinęło się u 19% biorców HBs-ujemnych, z istotnie mniejszym ryzykiem u biorców anty-HBc/anty-HBs-dodatnich w porównaniu z biorcami niezakażonymi HBV (15% *vs* 48%, $p < 0{,}001$). Zastosowanie profilaktyki redukowało ryzyko wystąpienia zakażenia u biorców anty-HBs/anty-HBc-dodatnich (3%), jak również u osób niezakażonych HBV (11%). Odsetek zakażeń *de novo* u biorców HBsAg-ujemnych po zastosowaniu HBIG, lamiwudyny i ich połączenia wynosił odpowiednio: 19%, 2,6% i 2,8% [34].

W retrospektywnej ocenie 25 biorców z ostrym WZW typu B, które rozwinęło się w związku z przeszczepieniem narządów litych pobranych od dawców anty-HBc-dodatnich, ryzyko takiej transmisji i ciężkość zapalenia były znacznie większe po przeszczepieniu wątroby niż serca czy nerki [35].

Większość badań koncentrowała się na OBI u biorców wątroby. Ghisetti i wsp. badali bioptaty wątroby pobrane od 23 osób HBsAg-ujemnych (9 dawców i 14 biorców) i 20 biorców HBsAg-dodatnich (grupa kontrolna). HBV DNA wykryto w wątrobie u 9 z 14 biorców HBsAg-ujemnych (64%), wszyscy mieli nieoznaczalne stężenie HBV DNA w surowicy. U nikogo z tej grupy nie wystąpiło WZW *de novo* po transplantacji (mediana długości obserwacji: 477 dni) [36]. W innej pracy doniesiono o zakażeniu *de novo* u 20 z 577 chorych po przeszczepieniu wątroby. U 8 z nich stwierdzono prawdopodobną reaktywację HBV na podłożu OBI. W tej pracy wykryto HBV DNA w surowicy przed przeszczepem u 7 chorych, a u 1 tylko w wątrobie [37].

Rola w rozwoju raka wątrobowokomórkowego

Rak wątrobowokomórkowy należy do najczęstszych nowotworów człowieka, a zakażenie HBV jest jednym z głównych czynników ryzyka jego rozwoju. Dostępne dane z piśmiennictwa wskazują, że OBI nasila progresję choroby wątroby i postęp włóknienia [38]. Utajone zakażenie HBV stwierdzano u 60–70%

chorych z marskością wątroby po zakażeniu HCV i z rozwiniętym HCC. Ta obserwacja pozwala uznać OBI za czynnik ryzyka rozwoju tego nowotworu, najprawdopodobniej działający synergistycznie z HCV [15]. W ok. 11-letniej obserwacji dwóch grup pacjentów z CHC stwierdzono, że HCC znamiennie częściej pojawiał się u chorych z towarzyszącym OBI (35% *vs* 8,7% u chorych bez OBI, $p < 0{,}01$). U chorych z OBI wcześniej dochodziło do dekompensacji marskości i mieli oni krótszy czas przeżycia [39]. Wydaje się, że dodatni wynik anty-HBc jest czynnikiem ryzyka rozwoju HCC u pacjentów bez towarzyszącego zakażenia HCV, z poalkoholową marskością wątroby [40].

Wpływ OBI na rozwój HCC nie wiąże się prawdopodobnie z wywołaniem stanu zapalnego w wątrobie. Wśród chorych z OBI są osoby, które wyzdrowiały z ostrego lub przewlekłego WZW typu B. Dlatego też ryzyko rozwoju HCC najpewniej zależy od czasu trwania aktywnego zakażenia. W tajwańskim badaniu obejmującym dużą grupę kobiet badanych przed porodami stwierdzono, że ryzyko rozwoju HCC było skorelowane z przewlekłym nosicielstwem HBs. Zmniejszało się ono 3-krotnie po serokonwersji z HBsAg do anty-HBs, jednak nadal pozostawało podwyższone (ok. 8-krotnie) w porównaniu z kobietami bez cech przewlekłego zakażenia HBV [41].

Nowotworzenie związane z zakażeniem HBV jest złożonym procesem obejmującym mechanizmy bezpośrednie i pośrednie. W przebiegu zakażenia w wątrobie pojawia się proces zapalny z towarzyszącą martwicą, który uruchamia mechanizm apoptozy, proliferację komórek w nacieku zapalnym oraz finalnie regenerację wątroby. Proces odbudowy hepatocytów, jeśli prowadzi do wzrostu ilości tkanki łącznej lub zaburzeń architektoniki wątroby, może spowodować marskość, którą można traktować jako potencjalny stan przednowotworowy [15]. Mechanizmy rozwoju HCC wiążą się bezpośrednio ze zdolnością HBV do integracji z genomem gospodarza. Zarówno HBV cccDNA, jak i inne transkrypty wirusa stwierdzano w tkankach pobranych z ognisk HCC u chorych z OBI. HBx oraz zmodyfikowane peptydy preS i S mogą wpływać na ekspresję genów gospodarza, nasilać proliferację zależną od czynników wzrostu, niewrażliwość na inhibitory wzrostu, naciekanie tkanek, angiogenezę i przerzutowanie [15].

PODSUMOWANIE

Utajone zakażenie HBV to obecność HBV DNA w wątrobie lub w surowicy u osób z niewykrywalnym HBsAg. Wprowadzenie czułych metod diagnostycznych pozwoliło na głębsze poznanie patogenezy tego zjawiska, jednak ciągle nie jest ona dostatecznie wyjaśniona. Chorzy z utajonym zakażeniem HBV mogą być źródłem zakażenia dla innych osób, szczególnie w transplantologii i transfuzjologii. Utajone zakażenie HBV może być przyczyną reaktywacji zapalenia wątroby u chorych poddanych immunosupresji. Wydaje się, że w Polsce OBI jest narastającym zagrożeniem. Konieczne są dalsze badania, szczególnie dotyczące etiopatogenezy i epidemiologii OBI.

PIŚMIENNICTWO

1. Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview. Vaccine 2008; 26: 6266-73.
2. Ringelhan M, O'Connor T, Protzer U, Heikenwalder M. The direct and indirect roles of HBV in liver cancer: prospective markers for HCC screening and potential therapeutic targets. J Pathol 2015; 235: 355-67.
3. Papatheodoridis G, Buti M, Cornberg M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012; 57: 167-85.
4. Aller de la Fuente R, Gutierrez ML, Garcia-Samaniego J, et al. Pathogenesis of occult chronic hepatitis B virus infection. World J Gastroenterol 2011; 17: 1543-8.
5. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. Hepatology 2009; 49: S45-55.
6. Shi YH, Shi CH. Molecular characteristics and stages of chronic hepatitis B virus infection. World J Gastroenterol 2009; 15: 3099-105.
7. Brunetto MR, Giarin MM, Oliveri F, et al. Wild-type and e-antigen-minus hepatitis-B viruses and course of chronic hepatitis. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 4186-90.
8. Raimondo G, Caccamo G, Filomia R, Pollicino T. Occult HBV infection. Seminars in Immunopathology 2013; 35: 39-52.
9. Ganem D, Prince AM. Mechanisms of disease: hepatitis B virus infection. Natural history and clinical consequences. N Engl J Med 2004; 350: 1118-29.
10. Ezzikouri S, Ozawa M, Kohara M, et al. Recent insights into hepatitis B virus-host interactions. J Med Virol 2014; 86: 925-32.
11. Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, et al. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? Hepatology 2001; 34: 194-203.
12. Bock CT, Schwinn S, Locarnini S, et al. Structural organization of the hepatitis B virus minichromosome. J Mol Biol 2001; 307: 183-96.
13. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. J Hepatol 2008; 49: 652-7.
14. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. Lancet Infect Dis 2002; 2: 479-86.
15. Pollicino T, Saitta C. Occult hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2014; 20: 5951-61.
16. Hollinger FB. Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: science and the occult. Transfusion 2008; 48: 1001-26.
17. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. N Engl J Med 1999; 341: 22-6.
18. Koike K, Kobayashi M, Gondo M, et al. Hepatitis B virus DNA is frequently found in liver biopsy samples from hepatitis C virus-infected chronic hepatitis patients. J Med Virol 1998; 54: 249-55.
19. Shetty K, Hussain M, Nei L, et al. Prevalence and significance of occult hepatitis B in a liver transplant population with chronic hepatitis C (vol 14, pg 534, 2008). Liver Transplant 2011; 17: 97.

20. Xie M, Rao W, Yang T, et al. Occult hepatitis B virus infection predicts de novo hepatitis B infection in patients with alcoholic cirrhosis after liver transplantation. Liver Int 2015; 35: 897-904.
21. Maldonado-Rodriguez A, Cevallos AM, Rojas-Montes O, et al. Occult hepatitis B virus co-infection in human immunodeficiency virus-positive patients: a review of prevalence, diagnosis and clinical significance. World J Hepatol 2015; 7: 253-60.
22. Hoofnagle JH, Seeff LB, Bales ZB, Zimmerman HJ. Type-B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis-B core antigen. N Engl J Med 1978; 298: 1379-83.
23. Kleinman SH, Strong DM, Tegtmeier GGE, et al. Hepatitis B virus (HBV) DNA screening of blood donations in minipools with the COBAS AmpliScreen HBV test. Transfusion 2005; 45: 1247-57.
24. Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, et al. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. Hepatology 2003; 37: 1172-9.
25. Mulrooney-Cousins PM, Michalak TI. Persistent occult hepatitis B virus infection: experimental findings and clinical implications. World J Gastroenterol 2007; 13: 5682-6.
26. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23: 512-20.
27. Mrani S, Chemin I, Menouar K, et al. Occult HBV infection may represent a major risk factor of non-response to antiviral therapy of chronic hepatitis C. J Med Virol 2007; 79: 1075-81.
28. Matsuoka S, Nirei K, Tamura A, et al. Influence of occult hepatitis B virus coinfection on the incidence of fibrosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. Intervirology 2008; 51: 352-61.
29. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, et al. Prevalence of chronic liver-disease in the general-population of northern Italy – the Dionysos Study. Hepatology 1994; 20: 1442-9.
30. Fang Y, Shang QL, Liu JY, et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection among hepatopathy patients and healthy people in China. J Infect 2009; 58: 383-8.
31. Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. Intern J Hematol 2009; 90: 13-23.
32. Kim HY, Kim W. Chemotherapy-related reactivation of hepatitis B infection: updates in 2013. World J Gastroenterol 2014; 20: 14581-8.
33. Ogrady JG, Smith HM, Davies SE, et al. Hepatitis-B virus reinfection after orthotopic liver-transplantation – serological and clinical implications. J Hepatol 1992; 14: 104-11.
34. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. J Hepatol 2010; 52: 272-9.
35. Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, et al. The risk of transmission of hepatitis-B from HBsAg(-), HBcAb(+), HBIgM(-) organ donors. Transplantation 1995; 59: 230-4.
36. Ghisetti V, Marzano A, Zamboni F, et al. Occult hepatitis B virus infection in HBsAg negative patients undergoing liver transplantation: clinical significance. Liver Transplant 2004; 10: 356-62.
37. Roche B, Samuel D, Gigou M, et al. De novo and apparent de novo hepatitis B virus infection after liver transplantation. J Hepatol 1997; 26: 517-26.
38. Raimondo G, Pollicino T, Squadrito G. What is the clinical impact of occult hepatitis B virus infection? Lancet 2005; 365: 638-40.
39. Squadrito G, Cacciola I, Alibrandi A, et al. Impact of occult hepatitis B virus infection on the outcome of chronic hepatitis C. J Hepatol 2013; 59: 696-700.
40. Yotsuyanagi H, Hashidume K, Suzuki M, et al. Role of hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis in alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 2004; 28: 181S-5S.
41. Fwu CW, Chien YC, Kirk GD, et al. Hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma among parous Taiwanese women: Nationwide Cohort Study. J Natl Cancer Inst 2009; 101: 1019-27.

PRACA POGLĄDOWA

Hepatotoksyczność steroidów anabolicznych – przegląd piśmiennictwa

Hepatotoxicity of anabolic-androgenic steroids – review of the literature

Piotr Stępień[1]
Dorota Zarębska-Michaluk[1]
Anna Wieczorek[2]
Teodora Król[2]
Wiesław Kryczka[1,3]

[1]Klinika Chorób Zakaźnych, Wojewódzki Szpital Zespolony, Kielce
[2]Zakład Biologii Komórki i Mikroskopii Elektronowej, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce
[3]Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

ADRES DO KORESPONDENCJI: Piotr Stępień, Klinika Chorób Zakaźnych, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach, ul. Radiowa 7, 25-317 Kielce, e-mail: p_stepien@interia.pl

STRESZCZENIE

Steroidy anaboliczne (*anabolic-androgenic steroids* – AAS), syntetyczne pochodne testosteronu, są stosowane w celu zwiększenia masy mięśniowej i wydolności organizmu. Pomimo wpisania ich na listę substancji zakazanych przez Światową Organizację Antydopingową, są używane zarówno przez zawodowych sportowców, jak i amatorów, zwłaszcza kulturystów. Stosowanie steroidów anabolicznych jest obarczone ryzykiem wielu działań niepożądanych. Do najczęstszych należą: wirylizacja, ginekomastia, zaburzenia psychiczne oraz nieprawidłowy profil lipidowy. Mogą również wystąpić zaburzenia ze strony wątroby, takie jak cholestaza wewnątrzwątrobowa, *peliosis hepatis* (prosowate wylewy krwawe wątroby), ostra niewydolność wątroby, samoistne pęknięcie, gruczolaki, naczyniakomięsaki oraz rak wątrobowokomórkowy. Ostatnio opisano także związek między AAS a rozwojem toksycznej stłuszczeniowej choroby wątroby. Powyższe działania uboczne wiążą się głównie z alkilacją steroidów w pozycji 17α, która umożliwia stosowanie doustne poprzez ominięcie efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Powoduje to jednak wydłużenie czasu utrzymywania się ich w organizmie oraz nasila toksyczność. Uszkodzenie wątroby wywołane przez AAS jest leczone zachowawczo. Podstawą terapii jest odstawienie AAS i leczenie podtrzymujące. W niektórych przypadkach przebiegających z nasiloną cholestazą wewnątrzwątrobową korzystne wydaje się zastosowanie kwasu ursodeoksycholowego. W przypadku ostrej niewydolności wątroby powinno się rozważyć zastosowanie glikokortykosteroidów.

SŁOWA KLUCZOWE: steroidy anaboliczne, wątroba, hepatotoksyczność, cholestaza, niewydolność wątroby.

ABSTRACT

Anabolic-androgenic steroids (AAS), synthetic derivatives of testosterone, are used to improve body mass and performance. In spite of the fact that AAS are on WADA's (World Anti-Doping Agency) prohibited list, they are used both by professional and amateur athletes, especially bodybuilders. Using anabolic androgenic steroids is associated with a number of side effects. The most frequent are: virilisation, gynecomastia, psychiatric disorders and adverse lipid profiles. Also several liver diseases such as intrahepatic cholestasis, peliosis hepatis, spontaneous hepatic rupture, acute liver failure, adenoma, angiosarcoma or hepatocellular carcinoma may occur. Recently published analysis suggests that anabolic-androgenic steroids could be a new risk factor for toxicant-associated fatty liver disease. Those side effects have been mainly associated with 17-α alkylation of steroids, which prevent hepatic first passage phenomenon and enable oral formulation. On the other hand, alkylation slows down degradation and increases toxicity. The treatment of liver injury after AAS usage is conservative. Withdraw the androgenic-anabolic steroids and supportive therapy are very important. In some cases with severe intrahepatic cholestasis usage of ursodeoxycholic acid seems to be advantageous. Glucocorticosteroids should be consider when acute liver failure developed.

KEY WORDS: androgenic-anabolic steroids, liver, hepatotoxity, cholestasis, liver failure.

WSTĘP

Steroidy anaboliczne (*anabolic-androgenic steroids* – AAS) to pochodne głównego męskiego hormonu płciowego – testosteronu [1]. Zsyntetyzowano ok. 1000 różnych pochodnych, jednak zastosowanie znajduje tylko kilkadziesiąt [2]. Podobnie jak w przypadku innych hormonów steroidowych, mają one receptory wewnątrzkomórkowe. Po związaniu z nimi powodują ich aktywację, a następnie (poprzez jądrowe czynniki transkrypcyjne) ekspresję wielu genów [3]. Działanie steroidów anabolicznych jest ogólnoustrojowe, ale ze względu na specyfikę najsilniej wyrażone w mięśniach, sercu, nerkach oraz kościach. Jego konsekwencją jest zwiększona produkcja białka, rozwój włókien mięśniowych oraz nasilona erytropoeza. Poprzez działanie na receptor dla glikokortykosteroidów hamują one także katabolizm w mięśniach [1].

Od wielu lat, pomimo wpisania ich na listę substancji zakazanych przez Światową Organizację Antydopingową, są używane zarówno przez zawodowych sportowców, jak i amatorów. Ostatnio obserwuje się zwiększenie liczby osób stosujących AAS w celu zwiększenia masy mięśniowej. W badaniach przeprowadzonych wśród studentów amerykańskich uczelni wyższych stwierdzono, że 3–6% mężczyzn i 1–3% kobiet przyznaje się do stosowania AAS [3]. Podobne wyniki uzyskano w innych krajach, takich jak Niemcy, Wielka Brytania czy Szwecja [4]. Większość osób stosuje AAS w celach rekreacyjnych [5]. Sprzyja temu fakt, że dzięki rozwojowi Internetu są one szeroko dostępne na rynku, bez jakichkolwiek ograniczeń [6].

Używanie AAS jest obarczone ryzykiem wystąpienia różnych działań niepożądanych. Do najczęstszych należą: wirylizacja, ginekomastia, zaburzenia psychiczne, nieprawidłowy profil lipidowy oraz hepatotoksyczność [7–10].

Szeroka dostępność oraz brak kontroli nad ich stosowaniem powodują, że także w Polsce wzrasta liczba pacjentów z objawami działań ubocznych AAS.

HEPATOTOKSYCZNOŚĆ

Steroidy anaboliczne mogą być stosowane zarówno w formie iniekcji domięśniowych, jak i doustnie. W celu przedłużenia działania substancji w organizmie stosuje się modyfikację chemiczną polegającą na alkilacji (najczęściej metylacji) pierścienia steroidowego w pozycji 17α. Dzięki temu unika się efektu „pierwszego przejścia" przez wątrobę. Do tak modyfikowanych AAS należą m.in. danazol, metandrostenolon, metylotestosteron, oksymetolon oraz stanozolol. Estryfikacja węgla w pozycji 17β, stosowana w przypadku preparatów domięśniowych, zwiększa rozpuszczalność w lipidach i pozwala na stopniowe uwalnianie substancji czynnej [2, 5]. Przedłużenie czasu półtrwania AAS w organizmie powoduje jednak wzrost ich toksyczności [11]. Spektrum działań niepożądanych związanych z wątrobą jest szerokie – od bezobjawowego wzrostu aktywności transaminaz, poprzez cholestazę, *peliosis hepatis* (prosowate wylewy krwawe wątroby), rozwój guzów wątroby (takich jak gruczolaki, naczyniakomięsaki, rak wątrobowokomórkowy) aż do niewydolności wątroby włącznie [2, 5, 8, 9, 12–15]. Opisywano także pojedyncze przypadki samoistnego pęknięcia wątroby po zastosowaniu kombinacji kilku różnych AAS [10]. Hepatotoksyczność w przypadku AAS jest wynikiem reakcji idiosynkrazji, nie zależy więc od dawki oraz może ujawnić się po różnym czasie od ich stosowania (zazwyczaj od 1 tygodnia do 1 roku) [16, 17].

Cholestaza wewnątrzwątrobowa

Cholestaza wewnątrzwątrobowa należy prawdopodobnie do najczęstszych działań niepożądanych AAS dotyczących wątroby [18]. Jest wywoływana głównie przez wspomniane wcześniej 17α-AAS (takie jak danazol, stanozolol), chociaż w 2013 r. opisano przypadek ostrej cholestazy po zastosowaniu mastabolu – niearomatycznej pochodnej testosteronu z podstawnikiem w pozycji 17β [19]. Nieobecność podstawnika przy węglu C-17 powoduje brak aktywności hepatotoksycznej AAS [20]. Do objawów klinicznych cholestazy wewnątrzwątrobowej należy nasilona żółtaczka ze świądem skóry, w badaniach biochemicznych obserwuje się zwiększone stężenie bilirubiny w surowicy z nieznacznie podwyższoną aktywnością aminotransferaz [19, 21]. Wiąże się to z występowaniem „czystej cholestazy" – bez uszkodzenia hepatocytów [21, 22].

Mechanizm molekularny cholestazy jest nieznany. Wcześniejsze prace sugerowały zaburzenia w kanalikowym wydzielaniu sprzężonej bilirubiny do światła zatok wątrobowych poprzez hamowanie Na^+/K^+ ATPazy znajdującej się w błonie komórkowej żółciowego bieguna hepatocytów [8, 12, 22, 23]. Nowsze dane sugerują, że AAS nasilają stres oksydacyjny w hepatocytach i w ten sposób zaburzają sekrecję żółci [24]. Ostatnio Fernandez-Perez i wsp. opisali w retikulum endoplazmatycznym hepatocytów szczura dwa miejsca wiązania glikokortykoidów i AAS. Pierwsze z nich – LAGS (*low affinity glucocorticoid binding site*) – charakteryzuje się niskim powinowactwem dla glikokortykosteroidów, z kolei drugie – STBP (*stanozolol binding protein*) – ma wyjątkowo wąską specyficzność i wydaje się selektywne wyłącznie dla stanozololu i danazolu. Autorzy sugerują, że wyżej wymienione AAS mogą modulować (poprzez STBP) aktywność glikokortykosteroidów w wątrobie na zasadzie allosterycznej regulacji

LAGS. Dzięki temu w cytozolu hepatocytów rosłaby dostępność glikokortykoidów dla klasycznego, cytoplazmatycznego receptora hormonów steroidowych (GR) [25].

W 2013 r. opublikowano analizę sugerującą rolę mutacji genów (kodujących transbłonowe pompy soli żółciowych w wątrobie) w nasileniu cholestazy wywołanej AAS. U pacjenta ze znaczną cholestazą wewnątrzwątrobową po AAS w bioptacie wątroby stwierdzono niewykrywalną ekspresję BSEP (*bile salt export pump*) – białka odpowiedzialnego za wydzielanie soli żółciowych. Badanie genetyczne potwierdziło obecność heterozygotycznej mutacji w genie *ABCB11* kodującym BSEP [26]. Podobne mutacje były opisywane wcześniej u osób chorujących na pierwotną marskość żółciową wątroby [27].

Guzy wątroby

Do guzów wątroby powodowanych przez AAS należą zarówno zmiany łagodne, takie jak gruczolaki wątroby (HA), jak i złośliwe, głównie rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) [9, 15, 28–30]. Gruczolaki wątroby są dosyć rzadkimi guzami i występują głównie u młodych kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne [31]. Zmiany wywołane AAS mogą być mnogie i obejmować znaczną część miąższu wątroby [28]. Chociaż gruczolaki są łagodne i ulegają samoistnej regresji po odstawieniu AAS [9], to możliwe jest ich pęknięcie z następczym krwawieniem. Sytuacja ta może stanowić bezpośrednie zagrożenie życia [15]. Opisano także przypadek transformacji gruczolaka wątroby do raka wątrobowokomórkowego u pacjenta bez marskości wątroby [30].

Toksyczna stłuszczeniowa choroba wątroby

Termin toksyczna stłuszczeniowa choroba wątroby (*toxicant-associated fatty liver disease* – TAFLD) został wprowadzony w 2010 r. przez Schwingela i wsp. do opisania zmian w wątrobie u osób przewlekle stosujących AAS [32]. Nawiązuje on do toksycznego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (*toxicant-associated steatohepatitis* – TASH) opisanego przez Cave'a i wsp. u grupy osób zawodowo narażonych na chlorek winylu [33]. Patomechanizm stłuszczenia w przypadkach związanych z używaniem AAS jest nieznany. Z jednej strony, u tych osób nie obserwuje się otyłości, gdyż zwiększenie masy ciała wiąże się z przyrostem masy mięśniowej, a z drugiej, AAS mogą powodować insulinooporność i nieprawidłową tolerancję glukozy [34]. Zaburzenia te są współodpowiedzialne za rozwój niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD). Innym możliwym wyjaśnieniem jest zmniejszenie fizjologicznego stężenia hormonu – dehydroepiandrosteronu (DHEA). Stwierdzono, że u osób stosujących AAS następuje supresja kory nadnerczy i wtórne zmniejszenie produkcji ACTH oraz DHEA [35]. Przyjmuje się, że DHEA zapobiega gromadzeniu tłuszczu trzewnego i insulinooporności [36], poza tym nasila produkcję zmiataczy reaktywnych form tlenu (*reactive oxygen species scavengers*) [37]. Kilka lat temu wykazano także, że jego obniżony poziom wiąże się z rozwojem NAFLD i zaawansowaniem włóknienia w wątrobie [38]. Trzecim postulowanym mechanizmem rozwoju TAFLD jest indukowanie stresu oksydacyjnego w hepatocytach. Steroidy anaboliczne zwiększają bowiem produkcję reaktywnych form tlenu w mitochondriach oraz obniżają aktywność enzymów łańcucha oddechowego [39–41].

LECZENIE

Niestety do tej pory nie zostały opracowane wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z uszkodzeniem wątroby wywołanym AAS. Wynika to m.in. z braku badań klinicznych z randomizacją. Podstawą jest leczenie zachowawcze. Obejmuje ono przede wszystkim odstawienie AAS oraz ścisłe monitorowanie pacjenta. U większości osób uszkodzenie wątroby jest odwracalne i ustępuje w ciągu kilku miesięcy [42]. W rzadszych przypadkach może wystąpić ostra niewydolność wątroby obarczona wysoką śmiertelnością [43].

Niektórzy badacze donoszą o korzystnym działaniu kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) w przypadkach hepatotoksyczności AAS, zwłaszcza z obecnością cholestazy wewnątrzwątrobowej [17, 18, 44, 45]. Gromadzenie wówczas kwasów żółciowych, zwłaszcza chenodeoksycholowego i deoksycholowego, indukuje uszkodzenie wątroby. Wynika to z ich właściwości hydrofobowych i bezpośredniego działania na błony lipidowe hepatocytów. W efekcie następuje stopniowa martwica komórek wątroby [46, 47]. Postulowany mechanizm działania UDCA polega na modyfikacji puli kwasów żółciowych poprzez zwiększenie frakcji hydrofilowej, stabilizację błon komórkowych i zmniejszenie produkcji reaktywnych form tlenu [47, 48]. Terapia ta jest bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów [17, 18].

W przypadku ciężkiego uszkodzenia wątroby przebiegającego z jej niewydolnością korzystne wydaje się dołączenie do terapii glikokortykosteroidów. Mechanizm farmakologiczny jest nieznany, może wynikać z hamowania odpowiedzi immunologicznej i reakcji zapalnej w wątrobie. W opublikowanych ostatnio badaniach uzyskano znaczne skrócenie czasu utrzymywania się hiperbilirubinemii przy dobrym profilu bezpieczeństwa [17].

WNIOSKI

Steroidy anaboliczne są obecnie szeroko dostępne dzięki rozwojowi Internetu. Jest to niebezpieczne, gdyż wiele osób, w tym młodzież, stosuje je bez żadnego nadzoru. Zwiększa się przez to liczba pacjentów z uszkodzeniem wątroby spowodowanym przez AAS. Najczęstszą postacią jest cholestaza wewnątrzwątrobowa, do rzadszych należą guzy wątroby. Ostatnie obserwacje sugerują również związek pomiędzy AAS a rozwojem TAFLD. Chociaż w większości przypadków uszkodzenie wątroby jest odwracalne i ustępuje po odstawieniu AAS, to trzeba pamiętać, że mogą one wywołać ostrą niewydolność wątroby. Ze względu na nieznany patomechanizm uszkodzenia hepatocytów brakuje leczenia przyczynowego. Istnieją jednak badania sugerujące korzystny wpływ zastosowania UDCA w przypadku cholestazy oraz glikokortykosteroidów w przypadku ostrej niewydolności wątroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Saudan C. Testosterone and doping control. Br J Sports Med 2006; 40 (Suppl. 1): i21-4.
2. Hall RC, Hall RC. Abuse of supraphysiologic doses of anabolic steroids. South Med J 2005; 98: 550-5.
3. Bahrke MS, Yesalis CE. Abuse of anabolic androgenic steroids and related substances in sport and exercise. Curr Opin Pharmacol 2004; 4: 614-20.
4. Sjöqvist F, Garle M, Rane A. Use of doping agents, particularly anabolic steroids, in sports and society. Lancet 2008; 371: 1872-82.
5. Evans NA. Current concepts in anabolic-androgenic steroids. Am J Sports Med 2004; 32: 534-42.
6. Cordaro FG, Lombardo S, Cosentino M. Selling androgenic anabolic steroids by the pound: identification and analysis of popular websites on the Internet. Scand J Med Sci Sports 2011; 21: e247-59.
7. Kopera H. Side effects of anabolic steroids and contraindications. Wien Med Wochenschr 1993; 143: 399-400.
8. Ishak KG, Zimmerman HJ. Hepatotoxic effects of the anabolic/androgenic steroids. Semin Liver Dis 1987; 7: 230-6.
9. Socas L, Zumbado M, Pérez-Luzardo O, et al. Hepatocellular adenomas associated with anabolic androgenic steroid abuse in bodybuilders: a report of two cases and a review of the literature. Br J Sports Med 2005; 39: e27.
10. Patil JJ, O'Donohoe B, Loyden CF, Shanahan D. Near-fatal spontaneous hepatic rupture associated with anabolic androgenic steroid use: a case report. Br J Sports Med 2007; 41: 462-3.
11. Hartgens F, Kuipers H. Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. Sports Med Auckl NZ 2004; 34: 513-54.
12. Yoshida EM, Karim MA, Shaikh JF, et al. At what price, glory? Severe cholestasis and acute renal failure in an athlete abusing stanozolol. CMAJ 1994; 151: 791-3.
13. Rosenfeld GA, Chang A, Poulin M, et al. Cholestatic jaundice, acute kidney injury and acute pancreatitis secondary to the recreational use of methandrostenolone: a case report. J Med Case Reports 2011; 5: 138.
14. Stimac D, Milić S, Dintinjana RD, et al. Androgenic/anabolic steroid-induced toxic hepatitis. J Clin Gastroenterol 2002; 35: 350-2.
15. Martin NM, Dayyeh BKA, Chung RT. Anabolic steroid abuse causing recurrent hepatic adenomas and hemorrhage. World J Gastroenterol 2008; 14: 4573-5.
16. Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. Clin Infect Dis 2004; 38 (Suppl. 2): S44-8.
17. Wree A, Dechêne A, Herzer K, et al. Steroid and ursodesoxycholic acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. Digestion 2011; 84: 54-9.
18. Sánchez-Osorio M, Duarte-Rojo A, Martínez-Benítez B, et al. Anabolic-androgenic steroids and liver injury. Liver Int 2008; 28: 278-82.
19. Hymel BM, Victor DW, Alvarez L, et al. Mastabol induced acute cholestasis: a case report. World J Hepatol 2013; 5: 133-6.
20. Marquardt GH, Logan CE, Tomhave WG, Dowben RM. Failure of non-17-alkylated anabolic steroids to produce abnormal liver function tests. J Clin Endocrinol Metab 1964; 24: 1334-6.
21. Kafrouni MI, Anders RA, Verma S. Hepatotoxicity associated with dietary supplements containing anabolic steroids. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 809-12.
22. Erlinger S. Drug-induced cholestasis. J Hepatol 1997; 26 Suppl. 1: 1-4.
23. Veneri RJ, Gordon SC. Anabolic steroid-induced cholestasis: choleretic response to corticosteroids. J Clin Gastroenterol 1988; 10: 467-8.
24. Perez LM. Oxidative stress induces internalization of the bile salt export pump, BSEP, and bile salt secretory failure in isolated rat hepatocyte couplets: a role for protein kinase C and prevention by protein kinase A. Toxicol Sci 2006; 91: 150-8.
25. Fernández-Pérez L, Flores-Morales A, Chirino-Godoy R, et al. Steroid binding sites in liver membranes: interplay between glucocorticoids, sex steroids, and pituitary hormones. J Steroid Biochem Mol Biol 2008; 109: 336-43.
26. El Sherrif Y, Potts JR, Howard MR, et al. Hepatotoxicity from anabolic androgenic steroids marketed as dietary supplements: contribution from ATP8B1/ABCB11 mutations? Liver Int 2013; 33: 1266-70.
27. Pauli-Magnus C, Kerb R, Fattinger K, et al. BSEP and MDR3 haplotype structure in healthy Caucasians, primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2004; 39: 779-91.
28. Nakao A, Sakagami K, Nakata Y, et al. Multiple hepatic adenomas caused by long-term administration of androgenic steroids for aplastic anemia in association with familial adenomatous polyposis. J Gastroenterol 2000; 35: 557-62.
29. Pais-Costa SR, Lima OAT, Soares AF. Giant hepatic adenoma associated with anabolic-androgenic steroid abuse: case report. Arq Bras Cir Dig 2012; 25: 180-2.
30. Gorayski P, Thompson CH, Subhash HS, Thomas AC. Hepatocellular carcinoma associated with recreational anabolic steroid use. Br J Sports Med 2008; 42: 74-5.
31. Kapp N, Curtis KM. Hormonal contraceptive use among women with liver tumors: a systematic review. Contraception 2009; 80: 387-90.
32. Schwingel PA, Cotrim HP, Salles BR, et al. Anabolic-androgenic steroids: a possible new risk factor of toxicant-associated fatty liver disease. Liver Int 2011; 31: 348-53.
33. Cave M, Falkner KC, Ray M, et al. Toxicant-associated steatohepatitis in vinyl chloride workers. Hepatology 2010; 51: 474-81.
34. Cohen JC, Hickman R. Insulin resistance and diminished glucose tolerance in powerlifters ingesting anabolic steroids. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 960-3.
35. Alén M, Reinilä M, Vihko R. Response of serum hormones to androgen administration in power athletes. Med Sci Sports Exerc 1985; 17: 354-9.

36. Richards RJ, Porter JR, Svec F. Serum leptin, lipids, free fatty acids, and fat pads in long-term dehydroepiandrosterone-treated Zucker rats. Proc Soc Exp Biol Med 2000; 223: 258-62.
37. Bednarek-Tupikowska G, Gosk I, Szuba A, et al. Influence of dehydroepiandrosterone on platelet aggregation, superoxide dismutase activity and serum lipid peroxide concentrations in rabbits with induced hypercholesterolemia. Med Sci Monit 2000; 6: 40-5.
38. Charlton M, Angulo P, Chalasani N, et al. Low circulating levels of dehydroepiandrosterone in histologically advanced nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2008; 47: 484-92.
39. Molano F, Saborido A, Delgado J, et al. Rat liver lysosomal and mitochondrial activities are modified by anabolic-androgenic steroids. Med Sci Sports Exerc 1999; 31: 243-50.
40. Gragera R, Saborido A, Molano F, et al. Ultrastructural changes induced by anabolic steroids in liver of trained rats. Histol Histopathol 1993; 8: 449-55.
41. Pey A, Saborido A, Blázquez I, et al. Effects of prolonged stanozolol treatment on antioxidant enzyme activities, oxidative stress markers, and heat shock protein HSP72 levels in rat liver. J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 87: 269-77.
42. Björnsson E. The natural history of drug-induced liver injury. Semin Liver Dis 2009; 29: 357-63.
43. Wei G, Bergquist A, Broomé U, et al. Acute liver failure in Sweden: etiology and outcome. J Intern Med 2007; 262: 393-401.
44. Singh C, Bishop P, Willson R. Extreme hyperbilirubinemia associated with the use of anabolic steroids, health/nutritional supplements, and ethanol: response to ursodeoxycholic acid treatment. Am J Gastroenterol 1996; 91: 783-5.
45. Mörk H, al-Taie O, Klinge O, Scheurlen M. [Successful therapy of persistent androgen-induced cholestasis with ursodeoxycholic acid]. Z Für Gastroenterol 1997; 35: 1087-91.
46. Palmer RH. Bile acids, liver injury, and liver disease. Arch Intern Med 1972; 130: 606-17.
47. Perez MJ. Bile-acid-induced cell injury and protection. World J Gastroenterol 2009; 15: 1677-89.
48. Rodrigues CM, Fan G, Wong PY, et al. Ursodeoxycholic acid may inhibit deoxycholic acid-induced apoptosis by modulating mitochondrial transmembrane potential and reactive oxygen species production. Mol Med 1998; 4: 165.

PRACA POGLĄDOWA

Efekt hepatotoksyczny substancji psychoaktywnych

Liver impairment due to psychoactive substances intake

Anna Skubała
Aleksandra Berkan-Kawińska
Anna Piekarska

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

ADRES DO KORESPONDENCJI: Anna Skubała, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź, e-mail: ania_skubala@tlen.pl

STRESZCZENIE

Ostatnio obserwuje się zwiększającą się liczbę osób, zwłaszcza młodych, trafiających na oddziały szpitalne po spożyciu różnych substancji psychoaktywnych. Stosunkowo najmniej znane i tym samym stawiające lekarzy w trudnej sytuacji diagnostycznej są „dopalacze". Na nielegalnym rynku pojawiają się cyklicznie nowe lub zanieczyszczone substancje, których efektów działania nie można do końca przewidzieć. Dodatkowym utrudnieniem jest łatwy dostęp do nich poprzez sklepy internetowe. Mimo dużej częstości występowania zatruć, stosunkowo rzadko obserwuje się jednak uszkodzenia wątroby. Częściej takie problemy występują po typowych, znanych od lat narkotykach, takich jak kokaina czy amfetamina. W tych przypadkach można się spotkać z różnym nasileniem zmian – od bezobjawowego zwiększenia wartości aminotransferaz do ciężkiego uszkodzenia komórek wątroby, z koniecznością rozważenia przeszczepienia wątroby. W poniższym artykule przedstawiono przegląd substancji psychoaktywnych o potencjale hepatotoksycznym.

SŁOWA KLUCZOWE: uszkodzenie wątroby, zapalenie wątroby, substancja psychoaktywna, narkotyk.

ABSTRACT

Recently it becomes more evident that increasing numer of people, especially young ones, are hospitalised due to psychoactive substance use. Of these, so called "smart drugs" are relatively new and cause many diagnostic problems. Periodically new and possibly contaminated substances emerge on illicit drug market. The effect they induce in people using them cannot be fully foreseen. The other problem is an easy access to those substances through internet sale. However even though the incidence of severe intoxications is high, the liver cell damage is relatively uncommon. The problem of liver impairment is more common after the use of typical, known for years, drugs, as cocaine or amphetamine. The changes variety ranges from subclinical elevation of liver enzymes to severe liver damage, even with the need of liver transplantation. The article below comprises a review of potentially hepatotoxic psychoactive substances.

KEY WORDS: liver impairment, hepatitis, psychoactive substance, narcotic.

WSTĘP

„Dopalacze" to potoczne określenie grupy substancji naturalnych i syntetycznych o działaniu psychoaktywnym. Inne nazwy to *legal highs*, *smart drugs*, *designer drugs*. Oceniono, że 1 na 4 osoby w szeroko pojętych „społeczeństwach Zachodu" spróbuje tzw. *recreational drugs* w pewnym momencie życia [1]. Dystrybucja tych środków odbywa się za pomocą sklepów stacjonarnych lub internetowych. Pierwszy w Polsce tego typu sklep powstał w Łodzi w 2008 r. i od tego czasu do momentu wprowadzenia przez polskiego ustawodawcę regulacji prawnych dotyczących „dopalaczy" notowano gwałtowny wzrost liczby podobnych sklepów. W 2009 r. została znowelizowana ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii, w świetle której rozszerzono listę substancji prawnie zakazanych na terenie kraju. Ze względu na stale powiększający się rynek dostępnych preparatów lista ta jest okresowo aktualizowana. W innych krajach Unii Europejskiej istnieją podobne akty prawne. Kilka z najbardziej popularnych substancji wchodzących w skład dopalaczy to benzylopiperazyna (BZP), salwinoryna A, syntetyczne katynony, syntetyczne kanabinoidy, których symbole zaczynają się literami „JWH" (m.in. JWH-018 i JWH-073), „CP", „HU" oraz UR-144 [2–4].

Do roślin, z których substancje psychoaktywne mogą być pozyskiwane, należą m.in.: *Argyreia nervosa, Banisteriopsis caapi, Calea zacatechichi, Catha edulis, Echinopsis pachanoi, Kava kava, Leonotis leonurus, Mimosa tenuiflora, Mitragyna speciosa, Nymhaea caerulea, Peganum harmala, Psychotria viridis, Rivea corymbosa, Salvia divinorum, Tabernanthe iboga* i *Trichocereus peruvianus* [3]. Wiedza na temat składu chemicznego „dopalaczy" jest coraz większa, lecz wciąż powstają nowe związki. Osoby stosujące te środki często uznają je za bezpieczne. Liczba pacjentów, u których występują nieprzewidziane działania niepożądane – od łagodnych do bardzo ciężkich, zagrażających życiu – dowodzi jednak, że nie są to związki obojętne dla organizmu. Dlatego też ważne jest zaznajomienie się z niektórymi z nich. Zatrucia „dopalaczami" sprawiają wiele trudności diagnostycznych ze względu na powstające nowe związki chemiczne, często zanieczyszczone w procesie produkcji, a także rozbieżności między opisanym składem a rzeczywistą zawartością [2]. Corocznie wzrasta liczba kontroli przeprowadzanych przez pracowników Państwowej Inspekcji Sanitarnej, zwiększają się sumy nakładanych kar, a także liczba przypadków podejrzeń zatruć produktami zastępczymi. Rok 2010 był krytyczny pod względem liczby przypadków zatruć, ale nadal notuje się jej systematyczne zwiększanie się. Według danych z raportu GIS z 2013 r. województwo łódzkie znajduje się na niechlubnym pierwszym miejscu pod względem liczby zatruć w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców [4]. W artykule omówione zostaną najpopularniejsze składniki „dopalaczy" oraz te, których hepatotoksyczność jest prawdopodobna lub udowodniona.

CHARAKTERYSTYKA NIEKTÓRYCH SUBSTANCJI WYKORZYSTYWANYCH DO TWORZENIA „DOPALACZY"

Szałwia wieszcza (*Salvia divinorum*)

Roślina charakterystyczna dla niektórych rejonów Meksyku. Używana była przez szamanów w celach leczniczych i ceremonialnych. Substancją odpowiadającą za wystąpienie halucynacji jest salwinoryna A, związek wyekstrahowany w 1982 r. przez Ortegę i wsp. Substancja ta działa na receptory κ-opioidowe jako ich agonista [5–7]. Jest to jeden z najsilniejszych halucynogenów [8]. W celu wywołania efektu halucynogennego używane jest 0,25–0,75 g suszu, który jest palony w fajce. Doznania utrzymują się 15–20 min [5, 9]. Doustne przyjęcie salwinoryny A nie powoduje efektu halucynogennego, co sugeruje duży wpływ efektu pierwszego przejścia lub rozkład enzymatyczny związku [10].

Benzylopiperazyna

Substancja została wyizolowana w 1944 r. Miała być środkiem przeciwpasożytniczym. Na początku XXI w. zaczęto ją wykorzystywać w celach odurzających. Efekty jej działania przypominają działanie amfetaminy. Czas utrzymywania się efektu wynosi ok. 6–10 godzin [3]. Wydaje się, że BZP jest metabolizowana z udziałem cytochromu P450, prawdopodobnie poprzez izoenzym CYP2D6 oraz transferazę COMT. Hydroksymetabolity są wydalane m.in. jako glukuroniany i/lub siarczany z moczem. Główną drogą podania pochodnych BZP jest droga doustna, ale zdarzają się też formy do iniekcji i donosowe [11]. Według danych dostępnych m.in. dzięki Pracowni Badania Alkoholu i Narkotyków Instytutu Ekspertyz Sądowych w Krakowie głównymi składnikami psychoaktywnymi są pochodne piperazyny: 1-(3-trifluorometylofenylo)piperazyna (TFMPP), 1-(3-chlorofenylo)piperazyna (mCPP) [12].

Męczennica cielista (*Mitragyna speciosa*)

Roślina znana również pod nazwą kratom występuje na terenach Tajlandii i Malezji. Alkaloidy izolowane z niej to m.in. mitragynina (główny składnik pod względem zawartości procentowej), mitrajawinina, paynantyna, specioginina, speciofolina, ajmalicylina, korynantedyna, mitrawersyna, rychofyllina i stipulatyna. Mitragynina jest częściowym agonistą receptorów μ- i δ-opioidowych [3, 13].

Pieprz metystynowy (*Piper methysticum*)

Inna nazwa tej rośliny, pochodzącej z wysp Pacyfiku, to *kava-kava*. Po raz pierwszy nazwę wykorzystano w piśmiennictwie pod koniec XIX w. Izolowane z suszu styrylopirony, tzw. kawalaktony, odpowiadają za działanie psychotropowe i spazmolityczne. Opisano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym martwicze zapalenie wątroby [3, 14]. W jednej z prac opisującej 26 przypadków zatruć *kava-kava*, w których pojawiło się uszkodzenie wątroby, przebieg kliniczny w 9 przypadkach był ciężki, w tym 1 zgon, a w 7 przypadkach konieczne było przeszczepienie wątroby ze względu na ostrą niewydolność tego narządu (1 zgon po przeszczepieniu). U tych pacjentów odnotowano zwiększenie wartości aminotransferaz, z reguły przynajmniej 5-krotnie powyżej górnej granicy normy, sięgające 3121 IU/l. Stosunek aminotransferazy alaninowej (AlAT) do aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) z reguły był większy niż 1. Stężenia γ-glutamylotransferazy (GGT) i fosfatazy alkalicznej (ALP) były z reguły w normie lub nieznacznie powyżej niej. Nie obserwowano natomiast cytopenii ani eozynofilii. W 21 przypadkach w przeprowadzonych ba-

daniach histopatologicznych wątroby znaleziono zmiany martwicze, zapalne, cholestazę wewnątrzwątrobową, rozrost przewodów żółciowych, zmiany zapalne dróg żółciowych, cechy toksycznego uszkodzenia komórek wątrobowych, włóknienie w różnych konfiguracjach. Nie można było stwierdzić jednoznacznego wpływu zatrucia *kava-kava* na te zmiany ze względu na współistniejące choroby wątroby, w tym autoimmunologiczne, infekcyjne czy niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*nonalcoholic steatohepatitis* – NASH) oraz przyjmowanie innych leków potencjalnie hepatotoksycznych [15]. Opisano też przypadek 42-letniego turysty, który w czasie pobytu na Wyspach Samoa brał wielokrotnie udział w tradycyjnych ceremoniach z napojami z *kava-kava* i spożywał łącznie 2–3 l tych roztworów. Zgłosił się do szpitala z powodu osłabienia, utraty apetytu i żółtaczki. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono AspAT 1602 IU/l, AlAT 2841 IU/l, GGT 121 U/l, ALP 285 U/l, LDH 460 U/l, bilirubina 9,3 mg/dl, ferrytyna 1531 μg/l. W badaniu histopatologicznym tkanki wątroby opisano cechy toksycznego uszkodzenia wątroby. Podczas hospitalizacji bilirubina osiągnęła maksymalne stężenie 31 mg/dl, przy czym wartości aminotransferaz się zmniejszyły. Pacjent otrzymywał płynoterapię dożylną oraz preparaty witaminy K. Jego stan się poprawił, a wyniki badań laboratoryjnych znalazły się w granicach wartości referencyjnych po 36 dniach [16].

Leonotis leonurus

Roślina tradycyjne zwana dzika dagga, ogon lwa lub ucho lwa pochodzi z Afryki Południowo-Wschodniej. Dotychczas wyodrębniono alkaloidy: leonitynę i leonurynę, oraz żółciopędny diterpen – marrubinę [3]. Modele zwierzęce wykazały, że przyjmowanie ekstraktu z tej rośliny powoduje uszkodzenie nerek i wątroby. Interesujące jest, że odnotowano znaczące statystycznie zmniejszenie stężenia mocznika, bilirubiny całkowitej, białka całkowitego, poziomu albumin, GGT oraz AlAT przy długotrwałym narażeniu na dawkę 400 mg/kg m.c. (przy dawce śmiertelnej 3200 mg/kg m.c.). Obniżał się też poziom płytek krwi. W badaniu *post mortem* stwierdzano ogniska martwicy w wątrobie, a także hemosyderozę wątroby i śledziony. Można więc wyciągnąć wnioski o szkodliwym działaniu na wątrobę [3, 17].

Ruta stepowa, poganek rutowaty (*Peganum harmala L.*)

Roślina z Północnej Afryki, Bliskiego Wschodu oraz terenów śródziemnomorskich (Włochy, Hiszpania, Grecja) [3, 18]. Głównym czynnikiem aktywnym jest harmalina, która działa jako inhibitor MAO. Poza tym związkiem z nasion i korzeni ruty można uzyskać inne β-karboliny, w tym harminę, harmalol, harman, isopeganinę, dipegen, tetrahydroharmalinę. Obserwacje pacjentów przyjmujących wywary z ruty stepowej sugerują jej hepato- i neurotoksyczność [3]. W opisanych przypadkach zatruć po spożyciu nasion tej rośliny głównymi objawami były halucynacje i dolegliwości brzuszne. Nie jest znana odtrutka [19]. Wiadomo też, że harmina podlega w dużej części efektowi pierwszego przejścia, zwłaszcza przez izoenzymy CYP1A2 i CYP2D6 [20]. U opisanej pacjentki obserwowano podwyższenie poziomów AlAT (do 815 U/l) i AspAT (do 329 U/l), z nasileniem w 6. dniu hospitalizacji [19].

Tabernanthe iboga

Krzew nazywany również eboga lub iboga, występujący w Afryce Zachodniej. Korzeń zawiera działający halucynogennie alkaloid – ibogainę. W badaniach autopsyjnych stwierdzono, że zarówno ibogaina, jak i jej pochodna noribogaina gromadzą się w wątrobie, śledzionie, mózgu i płucach. Wydalana jest z żółcią. Związki te ponadto przechodzą przez barierę krew–mózg [3, 21].

Syntetyczne kanabinoidy

Związki będące agonistami receptorów kanabinoidowych (tych samych, poprzez które swój wpływ wywiera 9-delta-hydrokanabinol (THC), czyli aktywny składnik konopi), jednak o wielokrotnie większym do nich powinowactwie. Wchodzą w skład mieszanek typu *spice* [12]. Pierwotnym zastosowaniem związków z tej grupy było leczenie bólu. Podobnie jak konopie, mieszanki zawierające syntetyczne kanabinoidy są z reguły palone. Niektóre mogą być przyjmowane w postaci naparów [22].

SUBSTANCJE PSYCHOAKTYWNE O POTENCJALE HEPATOTOKSYCZNYM INNE NIŻ „DOPALACZE"

Kanabinoidy

Najbardziej popularnym naturalnym kanabinoidem jest marihuana (*Cannabis sativa*). Jest to też najpopularniejszy narkotyk na świecie. Efekt biologiczny kanabinoidów wywoływany jest przez ich działanie na receptory kanabinoidowe CB1 i CB2, przy czym efekt psychoaktywny THC uzyskiwany jest głównie poprzez CB1, które przeważają w mózgu. Użycie kanabinoidów nie powoduje ostrego uszkodzenia wątroby. Wykazano jednak obecność powyższych receptorów w wątrobie oraz ich wpływ na intensywność procesów włóknienia. Dlatego też pojawiły się badania oceniające wpływ palenia marihuany przez pacjentów z przewlekłym wirusowym

zapaleniem wątroby o etiologii HCV na nasilenie fibrogenezy. Po wielokierunkowej analizie danych uznano, że jednoczesne zaistnienie obu tych czynników istotnie przyczynia się do przyspieszenia włóknienia [23, 24].

Leczenie ewentualnych uszkodzeń wątroby polegałoby w tym przypadku na leczeniu wspomagającym, psychoterapii i profilaktyce [23].

Amfetaminy

W tej grupie znajdują się amfetamina, metamfetamina, substancje z grupy ecstasy, w tym 3,4-metylenodioksymetamfetamina (MDMA). Opisano szeroki zakres objawów ze strony wątroby po zażyciu tych substancji – od ostrego zapalenia do ostrej niewydolności wątroby. Nie jest znany molekularny mechanizm, w którym dochodzi do uszkodzenia komórek. Wiadomo jednak, że amfetaminy są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 (CYP2D6) [23, 25].

Sugeruje się, że uszkodzenie wątroby w wyniku zażycia ecstasy może być reakcją podobną do autoimmunologicznego zapalenia wątroby, przy czym większość takich przypadków dotyczyła osób z utrzymującą się przez dłuższy czas podwyższoną temperaturą ciała (czy to w wyniku zażycia narkotyku czy wysokiej temperatury otoczenia) [23, 26, 27].

Kokaina

Zbiór objawów uszkodzenia wątroby po zażyciu kokainy obejmuje całe spektrum od niewielkiego zwiększenia stężenia transaminaz do piorunującego zapalenia wątroby i niewydolności wątroby. Metabolizm poprzez cytochrom P450, zwłaszcza CYP2E1 i CYP2A, powoduje powstanie norkokainy. Ona z kolei ulega dalszym przekształceniom z wytworzeniem wolnych rodników tlenowych, powodujących stres oksydacyjny i peroksydację lipidów w wątrobie [23, 28]. Aby stwierdzić obecność kokainy w organizmie, można badać obecność benzoiloekgoniny w moczu (do kilkunastu godzin od przyjęcia kokainy).

Leczenie uszkodzenia wątroby w przebiegu zatrucia kokainą polega głównie na leczeniu objawowym i podtrzymującym. Nie ma antidotum. W przypadku wystąpienia ostrej niewydolności wątroby należy rozważyć przeszczepienie narządu [23, 29].

Problemem, z którym być może przyjdzie się zmierzyć, jest też jednoczesne przyjmowanie kokainy i ketaminy. Hepatotoksyczność tej drugiej została opisana już w latach 80. i 90. ubiegłego wieku, m.in. przez zespoły Dundee i wsp. (1980), Blunnie i wsp. (1981), Kimura i wsp. (1991) u pacjentów poddawanych znieczuleniu ketaminą. Ketamina jest również induktorem enzymów cytochromu P450 (Marietta i wsp. 1977). Obecnie połączenie obu tych środków jest coraz bardziej popularne. W badaniach na szczurach potwierdzono nasilenie uszkodzenia komórek wątroby, na co dowodem było zwiększenie stężeń aminotransferaz, przy narażeniu na ketaminę i kokainę. W badaniu histopatologicznym wątrób uwidoczniono martwicę skrzepową z zatarciem struktury płacikowej [30, 31].

OBJAWY ZATRUĆ

U pacjentów przyjmowanych na oddziały ostrych zatruć po przyjęciu narkotyków lub „dopalaczy" występują zróżnicowane objawy. Z reguły są to objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak euforia, pobudzenie psychiczne, zaburzenia koncentracji i pamięci, omamy i halucynacje, nasilona senność. Obserwuje się również rozszerzenie lub zwężenie źrenic, drżenia mięśniowe, drgawki, nudności i wymioty. Często pojawiają się zaburzenia czynności układu krążenia, np. wahania ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca czy zaburzenia oddychania [4]. Opisywane są też uszkodzenia nerek.

Niewiele doniesień skupia się na uszkodzeniu komórek wątroby. Nie zawsze też można jednoznacznie stwierdzić, czy uszkodzenie hepatocytów było spowodowane właśnie „dopalaczami" czy przyjęciem dodatkowo innych substancji psychoaktywnych, alkoholu, czy też wynikiem choroby wątroby o innej etiologii, która uległa zaostrzeniu. W opisie hepatotoksyczności marihuany zwraca uwagę hiperaminotransferazemia, jednak dotyczyła ona zarówno osób przyjmujących samą marihuanę, jak i w połączeniu z alkoholem. Ocena podwyższonej aktywności GGT w przypadku marihuany wydaje się natomiast niemiarodajna, gdyż efekt ten wystąpił tylko w grupie osób przyjmujących jednocześnie alkohol [32]. Do podobnych wniosków doszli autorzy artykułu dotyczącego zastosowania narkotyków u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby [1]. Należy jednocześnie zaznaczyć, że przeważającą liczbę przypadków stanowią ostre uszkodzenia hepatocytów. Opisano również przewlekłe zapalenie wątroby u pacjentki przyjmującej jednocześnie ecstasy, kokainę i kanabinoidy [33]. Ponieważ różnego rodzaju substancje psychoaktywne są chętniej i w większych ilościach przyjmowane przez osoby uzależnione od narkotyków, niesie to ze sobą ryzyko zakażenia HCV i jego konsekwencji.

LECZENIE

W zależności od występujących objawów stosuje się odpowiednie środki lecznicze. Z reguły przeważają objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Pacjenci pod wpływem „dopalaczy" często wymagają sedacji lub nawet wprowadzenia w stan śpiączki i wspo-

magania czynności życiowych do czasu ustąpienia efektów działania środków psychoaktywnych. Nie opisano antidotum, które można by zastosować w celu skrócenia czasu eliminacji i zmniejszenia efektów toksyczności. Ze względu na to, że „dopalacze" nie mają stałego składu, problemem jest w ogóle identyfikacja substancji aktywnych w danym przypadku. W literaturze specjalistycznej opisywane są ciężkie uszkodzenia wątroby po tzw. twardych narkotykach, z zaznaczeniem, że jeśli proces jest wyjątkowo gwałtowny, może wystąpić konieczność przeszczepienia wątroby. Z informacji udostępnionych przez prof. Krakowiak z Kliniki Ostrych Zatruć Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi wynika jednak, że większość pacjentów hospitalizowanych z powodu zatruć „dopalaczami" czy narkotykami nie ma objawów ze strony wątroby – ani klinicznych, ani laboratoryjnych. Dotychczas nie było konieczne wykorzystywanie urządzeń do dializy wątrobowej. Uszkodzenie komórek wątroby pojawia się z reguły u pacjentów z niewydolnością wielonarządową, w ciężkim stanie ogólnym.

PODSUMOWANIE

Wciąż jest wiele niewiadomych związanych z działaniem substancji psychoaktywnych na organizm człowieka. Ich poznawanie utrudnia ciągłe pojawianie się nowych związków chemicznych, często dodatkowo zanieczyszczonych w procesie produkcji. Nawet znane od lat substancje mogą wywołać nieopisywany dotąd efekt, jeśli zostaną zastosowane w nowym połączeniu. Wydaje się więc, że zarówno toksykolodzy, jak i hepatolodzy stoją przed dużym problemem dobrania sposobów leczenia w przypadku wystąpienia objawów toksyczności.

PIŚMIENNICTWO

1. Tarantino G, Citro V, Finelli C. Recreational drugs: a new health hazard for patients with concomitant chronic liver diseases. J Gastrointest Liver Dis 2014; 23: 79-84.
2. Wierzejska R. Dopalacze i kofeina – charakterystyka substancji psychoaktywnych i ich wpływ na organizm. Dev Period Med 2014; 18: 394-9.
3. Piekoszewski W, Florek E. Dopalacze. Przegl Lek 2009; 66: 861-6.
4. Raport Głównego Inspektora Sanitarnego w sprawie środków zastępczych – trzy lata zwalczania dopalaczy w Polsce. Raport 2013.
5. Ujvary I. Psychoactive natural products: overview of recent developments. Ann Ist Super Sanita 2014; 50: 12-27.
6. Cunningham CW, Rothman RB, Prisinzano TE. Neuropharmacology of the naturally occuring kappa-opioid hallucinogen salvinorin A. Pharmacol Rev 2011; 63: 316-47.
7. http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/salvia; dostępne: 8.03.2015.
8. Groer CE, Tidgewell K, Moyer RA, et al. An opioid agonist that does not induce micro-opioid receptor – arrestin interactions or receptor internalization. Mol Pharmacol 2007; 71: 549-57.
9. Ranganathan M, Schnakenberg A, Skosnik PD, et al. Dose-related behavioral, subjective, endocrine, and psychophysiological effects of the kappa opioid agonist salvinorin A in humans. Biol Psychiatry 2012; 72: 871-9.
10. Rosenbaum CD, Carreiro SP, Babu KM. Here today, gone tomorrow…and back again? A review of herbal marijuana alternatives (K2, Spice), Synthetic Cathinones (Bath Salts), Kratom, Salvia divinorum, methoxetamine, and piperazines. J Med Toxicol 2012; 8: 15-32.
11. http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/bzp; dostępne: 8.03.2015
12. http://www.portalwiedzy.pan.pl/index.php?option=com_content&view=article&id=263:dopalacze&catid=61:prace-badawcze-wyniki-zastos&Itemid=81; dostępne: 08.03.2015
13. Babu KM, McCurdy CR, Boyer EW. Opioid receptors and legal highs: Salvia divinorum and Kratom. Clin Toxicol 2008; 46: 146-52.
14. Bilia AR, Gallori S, Vincieri FF. Kava-kava and anxiety: growing knowledge about the efficacy and safety. Life Sciences 2002; 70: 2581-97.
15. Teschke R, Schwarzenboeck A, Hennermann KH. Kava hepatotoxicity: a clinical survey and critical analysis of 26 suspected cases. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008; 20: 1182-93.
16. Christl SU, Seifert A, Seeler D. Toxic hepatitis after consumption of traditional kava preparation. J Travel Med 2009; 16: 55-6.
17. Maphosa V, Masika P, Adedapo A. Safety evaluation of the aqueous extract of Leonotis leonurus shoots in rats. Hum Exp Toxicol 2008; 27: 837-43.
18. Movafeghi A, Abedini M, Fathiazad F, et al. Floral nectar composition of Peganum harmala L. Nat Prod Res 2009; 23: 301-8.
19. Yuruktumen A, Karaduman S, Bengi F, Fowler J. Syrian rue tea: a recipe for disaster. Clin Toxicol 2008; 46: 749-52.
20. Yu A, Idle JR, Krausz KW, et al. Contribution of individual cytochrome P450 isozymes to the o-demethylation of the psychotropic beta-carboline alkaloids harmaline and harmine. J Pharmacol Exp Ther 2003; 305: 315-22.
21. Kontrimaviciute V, Mathieu O, Mathieu-Daudè JC, et al. Distribution of ibogaine and noribogaine in a man following a poisoning involving root bark of the Tabernanthe iboga shrub. J Anal Toxicol 2006; 30: 434-40.
22. http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids; dostępne: 8.03.2015.
23. Pateria P, de Boer B, MacQuillan G. Liver abnormalities in drug and substance abusers. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2013; 27: 577-96.
24. Hézode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology 2005; 42: 63-71.
25. Maurer HH. Chemistry, pharmacology, and metabolism of emerging drugs of abuse. Ther Drug Monit 2010; 32: 544-9.
26. Greene SL, Dargan PI, O'connor N, et al. Multiple toxicity from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). Am J Emerg Med 2003; 21: 121-4.
27. Ellis AJ, Wendon JA, Portmann B, Williams R. Acute liver damage and ecstasy ingestion. Gut 1996; 38: 454-8.
28. Silva MO, Roth D, Reddy KR, et al. Hepatic dysfunction accompanying acute cocaine intoxication. J Hepatol 1991; 12: 312-5.
29. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, et al. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. Liver Transpl 2004; 10: 1018-23.
30. Rofael HZ. Effect of ketamine pretreatment on cocaine-mediated hepatotoxicity in rats. Toxicol Lett 2004; 152: 213-22.
31. Noppers I, Olofsen E, Niesters M, et al. Effect of rifampicin on S-ketamine and S-norketamine plasma concentrations in healthy volunteers after intravenous S-ketamine administration. Anesthesiology 2011; 114: 1435-45.
32. Borini P, Guimaraes RC, Borini SB. Possible hepatotoxicity of chronić marijuana usage. Sao Paulo Med J 2004; 122: 110-6.
33. Payancé A, Scotto B, Perarnau JM, et al. Severe chronic hepatitis secondary to prolonged use of ecstasy and cocaine. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2013; 37: 109-13.

 DOI: 10.5114/hepatologia.2015.51789

PRACA POGLĄDOWA

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci z uwzględnieniem obserwacji własnych

Autoimmune hepatitis in children, including own observations

Anna Pniewska[1]
Beata Smok[1]
Małgorzata Sobolewska-Pilarczyk[1]
Ewa Smukalska[2]
Małgorzata Pawłowska[1]

[1]Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, *Collegium Medicum*, Bydgoszcz
[2]Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny im. T. Borowicza, Bydgoszcz

ADRES DO KORESPONDENCJI: lek. med. Anna Pniewska, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, *Collegium Medicum*, ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, tel.: +48 52 325 56 16, e-mail: an.pn1@wp.pl

STRESZCZENIE

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby jest rzadką chorobą o nieznanej etiologii, występującą w każdym wieku, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, przeważnie u płci żeńskiej. W etiopatogenezie rolę odgrywa predyspozycja genetyczna, a także czynniki środowiskowe, przede wszystkim leki i zakażenia wirusowe. Przebieg kliniczny może być różny – od praktycznie bezobjawowego do bardzo agresywnego, w krótkim czasie prowadzącego do marskości i niewydolności wątroby. W przeszłości choroba ta charakteryzowała się szybką progresją i dużą śmiertelnością. Leczenie immunosupresyjne zdecydowanie poprawia rokowanie, lecz nie chroni przed progresją zmian histopatologicznych. Przebieg choroby u dzieci różni się od przebiegu u pacjentów dorosłych – częściej występuje ostra niewydolność wątroby, różnice dotyczą również epidemiologii i kryteriów diagnostycznych. Leczenie immunosupresyjne pacjentów pediatrycznych wiąże się ponadto z dużym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. W pracy przedstawiono etiopatogenezę, obraz kliniczny, badania i kryteria diagnostyczne stosowane w rozpoznawaniu autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby oraz dostępne metody leczenia ze szczególnym uwzględnieniem dzieci, a także doświadczenia ośrodka autorów w diagnozowaniu i leczeniu takich pacjentów.

SŁOWA KLUCZOWE: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, dzieci, autoprzeciwciała, niewydolność wątroby, marskość.

ABSTRACT

Autoimmune hepatitis is a rare disease of unknown etiology, occurring at any age, in both adults and children, with a strong predominance of the female sex. Genetically determined predisposition, but also environmental factors, especially drugs and viral infections, are taken into account in the pathogenesis. The clinical course may be diverse – from practically asymptomatic initially to very aggressive, leading to the development of cirrhosis and liver failure in a short time. In the past, the disease was associated with rapid progression and high mortality. Immunosuppressive therapy significantly improves the prognosis of patients, but does not protect against progression to cirrhosis. The course of the disease in children differs from that seen in adult patients, acute liver failure is frequently observed, there are some differences in the epidemiology and diagnostic criteria. Immunosuppressive therapy of pediatric patients additionally has a high risk of side effects. The paper presents the etiopathogenesis, clinical picture, diagnostic investigation and criteria used in the diagnosis of autoimmune hepatitis, available therapeutic agents, with a special focus on children, and our center experience in the diagnosis and treatment of these patients.

KEY WORDS: autoimmune hepatitis, children, autoantibodies, liver failure, cirrhosis.

WSTĘP

Zapalenie wątroby jest zespołem objawów klinicznych spowodowanych uszkodzeniem komórek wątrobowych o różnej etiologii i przebiegu. W zależności od czasu utrzymywania się objawów wyróżnia się ostre i przewlekłe zapalenie wątroby, a ze względu na etiopatogenezę – zapalenia infekcyjne, autoimmunologiczne, toksyczne, w tym polekowe, oraz kryptogenne.

Etiologia zapaleń wątroby u dzieci jest różna w zależności od wieku. U noworodków i małych niemowląt przyczyną mogą być zakażenia wirusowe, najczęściej wirusami z grupy *Herpes*, rzadziej enterowirusami, adenowirusami, parwowirusami, a także zakażenia bakteryjne (*Listeria monocytogenes, Leptospira interrogans*, inne zakażenia bakteryjne o ciężkim przebiegu), grzybicze (*Candida* spp.) i pasożytnicze (*Toxoplasma gondii*). Liczne wrodzone defekty metaboliczne, m.in. galaktozemia, tyrozynemia typu I, dziedziczna nietolerancja fruktozy, defekty cyklu mocznikowego, choroby mitochondrialne, noworodkowa hemochromatoza, niedoczynność tarczycy i nadnerczy, objawiają się w tym wieku uszkodzeniem wątroby. Podobnie niedotlenienie i stres okołoporodowy, rzadziej czynniki toksyczne, przede wszystkim leki podawane zarówno dziecku, jak i matce, mogą prowadzić do zaburzeń funkcji tego narządu [1–3].

U starszych dzieci należy rozważyć etiologię zakaźną, w tym zakażenia wirusami pierwotnie i wtórnie hepatotropowymi, oraz ciężkie zakażenia bakteryjne, a także autoimmunizacyjną, toksyczną, zespół Reye'a, mukowiscydozę, choroby metaboliczne, w tym chorobę Wilsona i niedobór α1-antytrypsyny. W krajach rozwijających się, na obszarach endemicznego występowania zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu A (*hepatitis A virus* – HAV), wirus ten jest nadal najczęstszą przyczyną ostrego zapalenia wątroby u dzieci. W części przypadków dostępna diagnostyka nie pozwala ustalić etiologii stwierdzanych zaburzeń. Dotyczy to idiopatycznych lub kryptogennych zapaleń wątroby.

Zaburzenia autoimmunizacyjne obejmują autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (*autoimmune hepatitis* – AIH) oraz zespół nakładania AIH/stwardniające zapalenie dróg żółciowych (*autoimmune sclerosing cholangitis* – ASC).

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby jest zespołem objawów klinicznych spowodowanych przewlekłym, postępującym procesem zapalno-martwiczym wątroby o nieznanej etiologii. Charakteryzuje się zwiększoną aktywnością aminotransferaz, obecnością krążących autoprzeciwciał w surowicy i zwiększonym stężeniem gammaglobulin, przede wszystkim IgG. W zależności od rodzaju stwierdzonych autoprzeciwciał wyróżnia się typ I i II AIH. W przeszłości wyodrębniono również typ III, aktualnie zaliczany raczej do typu I [4].

Typ I AIH rozpoznawany jest u 80% pacjentów, a typ II – przede wszystkim u dzieci i kobiet. U ok. 15% pacjentów z klinicznymi i laboratoryjnymi objawami AIH nie stwierdza się w surowicy krążących autoprzeciwciał. Obraz kliniczny i dobra odpowiedź na leczenie immunosupresyjne przemawiają za rozpoznaniem AIH również u tych pacjentów. U części chorych obserwuje się prawidłowe stężenie gammaglobulin przy obecności pozostałych wykładników choroby.

U 20% pacjentów AIH przebiega jako ostre uszkodzenie wątroby, 25% pacjentów w chwili rozpoznania nie ma objawów, u pozostałych objawy są niecharakterystyczne. Z historii naturalnej choroby wynika, że szacunkowo ok. 40% chorych bez leczenia umrze przed upływem 6 miesięcy od postawienia diagnozy. Leczenie immunosupresyjne zdecydowanie poprawiło rokowanie tych pacjentów.

Obraz kliniczny AIH u dzieci różni się od obserwowanego u osób dorosłych. Częściej stwierdza się ostre uszkodzenie wątroby o agresywnym przebiegu. Różnice dotyczą również epidemiologii i stwierdzanych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.

Zapadalność na ASC u dzieci jest zbliżona do AIH, przy czym brakuje ewidentnej różnicy w częstości występowania choroby u obu płci. Obraz kliniczny jest podobny do AIH typu I. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zazwyczaj hipergammaglobulinemię i obecność krążących autoprzeciwciał, przede wszystkim przeciwciał przeciwjądrowych (*anti-nuclear antibodies* – ANA) i przeciwciał przeciwko mięśniom gładkim (*smooth muscle antibodies* – SMA). W badaniu histopatologicznym bioptatu wątroby charakterystyczne jest zajęcie dróg żółciowych, pozostałe zmiany są zwykle typowe dla AIH. U części pacjentów ze zdiagnozowanym początkowo AIH z czasem ustala się rozpoznanie zespołu nakładania (*overlap syndrome*) [5].

W pracy przedstawiono epidemiologię, etiopatogenezę, obraz kliniczny, diagnostykę, stosowane leczenie i rokowanie u dzieci z rozpoznanym AIH. Podkreślono różnice stwierdzane w stosunku do pacjentów dorosłych, uwzględniono również doświadczenia własne w diagnostyce i leczeniu takich pacjentów (dane dotychczas niepublikowane).

EPIDEMIOLOGIA I ETIOPATOGENEZA

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby może wystąpić u osób w każdym wieku, obu płci i o różnej przynależności etnicznej. Zapadalność szacuje się na 1–2 na 100 000 rocznie. Częściej rozpoznawane jest u kobiet niż u mężczyzn (3,5–6 : 1), stwierdza się dwa

szczyty wiekowe – w okresie pokwitania i okołomenopauzalnym.

Częstość występowania AIH w populacji pediatrycznej nie jest ściśle określona, widoczny jest natomiast wzrost zapadalności w ostatnich latach [6]. Wśród dzieci polskich częstość występowania AIH szacuje się na 1 na 100 000 rocznie. Chociaż AIH może wystąpić u dziecka w każdym wieku, większość przypadków jest rozpoznawana w okresie dojrzewania. Wśród nastolatków przeważają dziewczynki, które stanowią ok. 75–80% chorych, u młodszych dzieci tendencja ta nie jest tak wyraźna. Rozkład typów AIH w populacji pediatrycznej różni się od stwierdzanego u osób dorosłych. Dominujący u dorosłych typ I stanowi u dzieci ok. 60% przypadków. Istnieje również zróżnicowanie w udziale typów AIH w zależności od wieku dzieci. Typ I zdecydowanie częściej dotyczy pacjentów w okresie okołopokwitaniowym, natomiast typ II rozpoznawany jest również u młodszych dzieci, a nawet niemowląt.

Wśród pacjentów diagnozowanych i leczonych w ośrodku autorów w latach 2002–2014 AIH rozpoznano u 17 dzieci – 16 dziewczynek i 1 chłopca. Dwanaście dziewcząt było w chwili rozpoznania w okresie okołopokwitaniowym, pozostałe dzieci, w tym 4 dziewczynki i 1 chłopiec – w wieku 8–11 lat.

Etiopatogeneza choroby nie jest do końca poznana. W patogenezie choroby mogą odgrywać rolę predyspozycje genetyczne i czynniki środowiskowe, które na drodze mimikry genetycznej mogą doprowadzić do utraty tolerancji immunologicznej wobec własnych komórek wątrobowych, wytwarzania autoprzeciwciał i uszkodzenia hepatocytów, zarówno przez krążące autoprzeciwciała, jak i komórki cytotoksyczne. Wśród czynników środowiskowych, których udział jest postulowany w patogenezie AIH, wymienia się przede wszystkim czynniki infekcyjne (głównie wirusy zapalenia wątroby, odry, cytomegalii, Epsteina-Barr, HIV) oraz toksyczne (leki, przede wszystkim minocyklina i nitrofurantoina, rzadziej statyny, diklofenak, metyldopa, leki antyretrowirusowe, interferon) [7–9]. Opisano również związek podawania leków biologicznych z wystąpieniem AIH [7, 10, 11].

W Europie i Ameryce Północnej predyspozycja genetyczna do wystąpienia AIH typu I u dorosłych wiąże się z obecnością allela DRB1*0301 i DRB1*0401 antygenów zgodności tkankowej, natomiast AIH typu II – z obecnością allela DRB1*0701 i DRB1*0301. U dzieci z rozpoznanym AIH allel DRB1*0301 również stwierdzano częściej niż w populacji ogólnej, nie obserwowano natomiast takiej korelacji w przypadku allela DRB1*0401, a nawet sugerowano jego ochronną rolę w stosunku do wystąpienia AIH [6]. W kontekście AIH u dzieci znaczenie może mieć również allel HLA DRB1*1301, którego występowanie wiąże się zarówno ze zwiększoną podatnością na zakażenie HAV, jak i rozwojem AIH. Wysuwane są w związku z tym przypuszczenia, że objęcie dzieci na obszarach endemicznych powszechnymi szczepieniami przeciwko HAV może zmniejszyć częstość występowania AIH [12].

Dla rozwoju AIH może mieć ponadto znaczenie nieprawidłowe funkcjonowanie komórek odpowiedzialnych za supresję układu immunologicznego. Stosunkowo częściej niż w populacji ogólnej u pacjentów z AIH, głównie typu II, spotyka się defekt komórek NK i limfocytów T regulatorowych, a także defekt składowej C4 dopełniacza czy niedobór immunoglobuliny A [6, 7, 12, 13]. Ponadto AIH, zwłaszcza rozpoznawane u młodszych dzieci, może towarzyszyć rzadkim wrodzonym defektom immunologicznym, m.in. autoimmunologicznemu zespołowi wielogruczołowemu typu 1 (głównie AIH II), zespołowi PFAPA, olbrzymiokomórkowemu zapaleniu wątroby z niedokrwistością autoimmunohemolityczną i zespołowi Phelan-McDermid [11]. Poniżej krótko scharakteryzowano wymienione zespoły.

Autoimmunologiczny zespół wielogruczołowy typu 1 (inaczej zespół Blizzarda, APS 1, APECED), spowodowany jest mutacją genu AIRE regulacji autoimmunologicznej zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 21 (21q22.3). Jest on dziedziczony autosomalnie recesywnie. Częstość występowania tego zespołu w populacji polskiej szacowana jest na 1 : 129 000. Mutacja genu AIRE powoduje zaburzenia regulacji immunologicznej, a w konsekwencji występowanie chorób o podłożu autoimmunologicznym. Rozpoznanie APECED jest uwarunkowane pojawieniem się dwóch z trzech głównych składowych zespołu: niedoczynności przytarczyc, niedoczynności kory nadnerczy oraz kandydozy błon śluzowych i/lub skóry. Z innych chorób charakterystycznych dla tego zespołu należy wymienić autoimmunologiczne choroby tarczycy, hipogonadyzm hipergonadotropowy, inne zaburzenia hormonalne pochodzenia przysadkowego, cukrzycę typu 1, przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka, niedokrwistość z niedoboru witaminy B_{12}, zaburzenia wchłaniania, AIH, łysienie plackowate, bielactwo, dystrofię ektodermalną (hipoplazja szkliwa, nieprawidłowy rozwój płytek paznokciowych), zapalenie twardówek i spojówek, niedobory odporności humoralnej i komórkowej, asplenię i kamicę pęcherzyka żółciowego [14].

Zespół PFAPA charakteryzuje się występowaniem nawrotowych epizodów gorączki z towarzyszącym aftowym zapaleniem jamy ustnej, zapaleniem gardła i powiększeniem węzłów chłonnych szyjnych. Dotychczas nie ustalono podłoża genetycznego tego zespołu. Rozpoznawany jest głównie u dzieci poniżej 5. roku życia, z nieoszacowaną dotychczas częstością. Uwa-

ża się, że część przypadków zespołu PFAPA pozostaje nierozpoznana, co może być związane z faktem, że częstość i ciężkość objawów ma tendencję do zmniejszania się i ostatecznie ustępowania z wiekiem pacjenta bez trwałych następstw [15].

Zespół Phelan-McDermid (inaczej zespół delecji 22q13) spowodowany jest utratą dalszej części długiego ramienia chromosomu 22 (mikrodelecją 22q13.3). Do typowych objawów delecji 22q13 należą ciężka hipotonia, trudności w przyjmowaniu pokarmu, opóźnienie rozwoju psychoruchowego lub przyspieszony wzrost, brak mowy lub znacznie opóźniony jej rozwój, dysmorfia twarzy, zaburzenia snu oraz zmniejszone wydzielanie potu. Charakterystyczne dla tego zespołu są również zwiększona tolerancja bólu, która wiąże się z dużym ryzykiem urazów, zachowania autystyczne i agresywne, w tym autoagresywne, oraz obecność biochemicznych wykładników uszkodzenia wątroby [16].

Zespół GCH-AHA, czyli olbrzymiokomórkowe zapalenie wątroby z niedokrwistością autoimmunohemolityczną, jest rzadką chorobą o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się ciężką dysfunkcją wątroby i współistniejącą niedokrwistością hemolityczną. Zespół występuje przede wszystkim u niemowląt i małych dzieci [17].

Pomimo rzadkiego występowania wyżej wymienionych zespołów nie należy o nich zapominać przy diagnozowaniu AIH u pacjentów pediatrycznych, zwłaszcza gdy rozpoznanie dotyczy najmłodszych dzieci, przebieg choroby jest nietypowy i towarzyszą mu inne objawy lub jednostki chorobowe.

OBRAZ KLINICZNY

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby rozwija się zwykle podstępnie, często w początkowym okresie bezobjawowo. Rozpoznanie ustala się wówczas przypadkowo, w przebiegu diagnostyki nieprawidłowych wartości aktywności enzymów wątrobowych wykrytych np. przed włączeniem leczenia potencjalnie hepatotoksycznego czy też w badaniach pracowniczych lub sportowych. W innych przypadkach objawy są niecharakterystyczne. Obejmują złe samopoczucie, osłabienie, zwiększoną męczliwość, brak łaknienia, redukcję masy ciała, stany gorączkowe, wymioty, bóle brzucha, bóle mięśni i stawów oraz zmiany skórne. U nastoletnich dziewczynek może wystąpić wtórny brak miesiączki. Część pacjentów ma objawy sugerujące patologię wątroby, takie jak ból w prawym podżebrzu, zażółcenie skóry i twardówek czy nawet krwawienia z żylaków przełyku. W rzadkich przypadkach AIH może się pojawić jako ostra niewydolność wątroby, nawet o piorunującym przebiegu. Opisuje się ją częściej w przypadku AIH typu II niż I [6, 18].

Wśród naszych pacjentów przypadkowe rozpoznanie AIH dotyczyło 6 dzieci. Powodem wykonania badań aktywności aminotransferaz było kwalifikowanie do pozaszkolnych zajęć sportowych lub do leczenia retinoidami z powodu nasilonego trądziku młodzieńczego. U pozostałych dzieci obserwowano niecharakterystyczne objawy, przede wszystkim osłabienie, zwiększoną męczliwość, senność, bóle głowy, brzucha, w pojedynczych przypadkach luźne stolce oraz nawracające krwawienia z nosa. U 9 pacjentek powodem zgłoszenia się do szpitala było zażółcenie skóry i twardówek.

Istotną informacją z wywiadu jest współwystępowanie innych chorób autoimmunologicznych. Według Gregorio i wsp. spotyka się je u 20% pacjentów [18]. Z częściej występujących należy wymienić autoimmunologiczne choroby tarczycy, nieswoiste zapalenia jelit, zapalenia stawów, toczeń rumieniowaty układowy, bielactwo, łysienie plackowate, cukrzycę typu 1, kłębkowe zapalenia nerek, niedoczynność przytarczyc, chorobę Addisona, anemię hemolityczną oraz samoistną plamicę małopłytkową. Ostatnio coraz większą uwagę zwraca współwystępowanie AIH i celiakii [19]. U 40% pacjentów z AIH potwierdzony jest również wywiad rodzinny w kierunku wyżej wymienionych chorób autoimmunologicznych [6, 18].

W materiale własnym współwystępowanie innych chorób autoimmunologicznych obserwowano u 6 (35%) dziewczynek – u 3 nieswoiste zapalenia jelit, u pozostałych 3 zapalenie tarczycy. Jedna z pacjentek była pod opieką poradni alergologicznej z powodu nawracającego obrzęku Quinckego, natomiast jedyny leczony z powodu AIH chłopiec był wcześniej objęty opieką poradni hematologicznej z powodu sferocytozy wrodzonej.

W badaniu fizykalnym u dziecka mogą nie występować istotne odchylenia od stanu prawidłowego, zwykle jednak można stwierdzić powiększenie wątroby i śledziony oraz żółtaczkę. Objawy te, o różnym nasileniu, występowały w chwili rozpoznania u 82% naszych pacjentów. W zaawansowanej przebudowie marskiej można stwierdzić objawy przewlekłej niewydolności wątroby, takie jak wodobrzusze, obrzęki obwodowe, powiększenie wątroby (przy zaawansowanej marskości wątroba może być mała, niewyczuwalna), śledziony, widoczne naczynia krążenia obocznego, pajączki naczyniowe, przeczosy i wybroczyny. W przypadku współistnienia innych chorób autoimmunologicznych lub defektów immunologicznych występują objawy charakterystyczne dla tych schorzeń.

DIAGNOSTYKA

W badaniach laboratoryjnych u pacjentów z AIH stwierdza się zwiększoną aktywność aminotransferaz, hipergammaglobulinemię oraz zwiększenie stężenia

immunoglobuliny G. U większości pacjentów obecna jest również hiperbilirubinemia, zwiększona aktywność γ-glutamylotranspeptydazy i fosfatazy alkalicznej. W części przypadków występują także hipoalbuminemia oraz wydłużony czas protrombinowy jako markery obniżonej zdolności syntetyzującej wątroby.

Istotne dla ustalenia rozpoznania jest stwierdzenie obecności krążących autoprzeciwciał w surowicy. Dla AIH typu I charakterystyczne jest występowanie ANA i SMA, a także przeciwciał przeciwaktynowych (AAA), przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA) i przeciwko rozpuszczalnemu antygenowi wątrobowemu (anty-SLA). W typie II AIH wykrywana jest obecność przeciwciał przeciwko mikrosomom wątroby i nerki (anty-LKM1) i przeciwko antygenowi cytozolowemu hepatocytów (anty-LC1). Ponadto u 90% chorych na AIH stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko receptorowi asjaloglikoproteinowemu (anty-ASGPR), a u 40–50% w obu typach AIH – przeciwciała przeciwko cytozolowemu antygenowi wątrobowo-trzustkowemu (anty-SLA/LP). Należy pamiętać, że u pacjentów dorosłych do potwierdzenia rozpoznania niezbędne jest stwierdzenie ich obecności w mianie powyżej 1 : 80, podczas gdy u dzieci już powyżej 1 : 20, a nawet 1 : 10. Wynika to z faktu, że u zdrowych dzieci autoprzeciwciała występują wyjątkowo rzadko.

Wśród naszych pacjentów u 41% rozpoznano typ I AIH, u 18% – typ II, u 23% stwierdzano autoprzeciwciała charakterystyczne dla obu typów, a u 18% nie wykryto krążących przeciwciał.

Wykrycie obecności ANA, SMA, anty-LKM1 i ANCA ma bardzo duże znaczenie diagnostyczne, natomiast ich związek z przebiegiem klinicznym choroby nadal jest przedmiotem wielu badań klinicznych. Dzieci z przeciwciałami anty-LKM1 mają w chwili rozpoznania wyższą aktywność transaminaz i większe stężenia bilirubiny, częściej obserwuje się u nich również piorunujący przebieg choroby. Ciężkie uszkodzenie zdolności syntetyzującej wątroby z wydłużeniem czasu protrombinowego i hipoalbuminemią częściej stwierdza się u pacjentów z obecnymi ANA i/lub SMA [20]. Znaczenie prognostyczne ma wykrycie przeciwciał anty-ASGPR, AAA, anty-LC1 i anty SLA/LP. Obecność anty-ASGPR w chwili rozpoznania koreluje zwykle z większymi stężeniami gammaglobulin, w tym IgG, większym zaawansowaniem zmian histopatologicznych w wątrobie i większą częstością występowania nawrotów po zakończeniu leczenia. Podobnie występowanie w surowicy przeciwciał anty-SLA/LP wiąże się z większym prawdopodobieństwem ciężkiego przebiegu i częstszych nawrotów po odstawieniu leczenia, niezależnie od typu AIH. Obecność AAA wiąże się z młodszych wiekiem wystąpienia choroby, niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie immunosupresyjne i częstszą progresją do marskości wątroby. Stwierdzenie anty-LC1 wiąże się natomiast z bardziej nasilonymi zmianami zapalnymi w wątrobie i szybszą progresją choroby, zwykle u młodszych pacjentów – poniżej 20. roku życia [21].

Znaczenie pomocnicze mają także badania obrazowe – przede wszystkim badanie ultrasonograficzne, w którym często już w momencie rozpoznania stwierdza się zaburzenia echogeniczności wątroby lub jej guzkową strukturę. Ponadto w badaniu metodą Dopplera u pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby można uwidocznić zaburzenia przepływu krwi wynikające z nadciśnienia wrotnego.

Nadal rozstrzygającym badaniem u pacjentów z AIH jest badanie histopatologiczne bioptatu pobranego z tego narządu, z oceną obecności i zaawansowania zmian zapalnych (*grading*) oraz włóknienia (*staging*). Zaawansowanie zmian zapalnych we wstępnym badaniu histopatologicznym jest podobne w obu typach AIH, natomiast nasilenie włóknienia jest zwykle większe w typie I, co wskazuje na bardziej przewlekły przebieg i tym samym dłuższy okres między zainicjowaniem procesu zapalnego a wykryciem choroby. Progresja do marskości wątroby w trakcie leczenia również jest częstsza w typie I AIH [20]. Większą wartość diagnostyczną ma materiał pobrany poprzez biopsję igłową niż wycinek operacyjny, gdyż w tym drugim przypadku fakt, że jest on pobierany podtorebkowo, negatywnie wpływa na ocenę włóknienia. Charakterystycznymi zmianami dla AIH są nacieki limfocytarne i plazmocytarne w przestrzeniach okołowrotnych i zrazikach, martwica kęsowa i przęsłowa. Może być obecne włóknienie, zmiany regeneracyjne w postaci rozetek oraz grudki chłonne. Istnieją różne systemy oceny morfologicznej bioptatów, m.in. skale Scheuera, METAVIR, Ishaka, Knodela. U pacjentów będących pod opieką ośrodka autorów stosowana była skala Scheuera w modyfikacji Gabriela [22].

Międzynarodowa Grupa Ekspertów AIH opracowała system punktowy do rozpoznawania AIH oparty na dodatnich i ujemnych kryteriach diagnostycznych – wersję pełną i skróconą. Wersja pełna stosowana jest zwykle w badaniach klinicznych w celu precyzyjnej charakterystyki badanych grup. Do kryteriów potwierdzających rozpoznanie zalicza ona płeć żeńską, hipergammaglobulinemię, obecność określonych autoprzeciwciał, występowanie innych chorób autoimmunologicznych oraz charakterystyczne zmiany histopatologiczne. Do kryteriów wykluczających należą: obecność markerów wirusowych, spożywanie alkoholu oraz przyjmowanie leków lub narkotyków w wywiadzie (tab. 1). Rozpoznanie uznaje się za pewne, jeżeli przed włączeniem leczenia pacjent uzyskuje powyżej 15 pkt, za prawdopodobne – 10–15 pkt. Jeśli ocena jest przeprowadzana po terapii, AIH można

TABELA 1. Diagnostyczny system punktowy AIH – wersja pełna

Oceniany parametr	Wartość punktowa
płeć:	
żeńska	+2
męska	0
FA/AspAT lub AlAT:	
< 1,5	+2
1,5–3,0	0
> 3,0	–2
IgG lub gammaglobuliny:	
> 2,0	+3
1,5–2,0	+2
1,0–1,5	+1
< 1,0	0
charakterystyczne autoprzeciwciała:	
ANA, SMA lub LKM1	
> 1 : 80	+3
1 : 80	+2
1 : 40	+1
< 1 : 40	0
AMA	–4
inne charakterystyczne	+2
markery wirusowe:	
obecne	–3
nieobecne	+3
HLA DR3 lub DR4	+1
leki hepatotoksyczne w wywiadzie:	
tak	–4
nie	+4
spożycie alkoholu [g/dobę]:	
< 25	+2
25–60	0
> 60	–2
obraz histopatologiczny bioptatu wątroby:	
zapalenie wielozrazikowe lub martwica przęsłowa	+3
dominacja limfocytów w nacieku zapalnym	+1
tworzenie rozetek	+1
brak powyższych zmian	–5
obecność innych, nietypowych zmian	–3
inne choroby autoimmunologiczne w wywiadzie	+2
całkowita odpowiedź na leczenie	+1
nawrót	+3

rozpoznać, gdy pacjent uzyskał powyżej 17 pkt, natomiast prawdopodobnie – 12–17 pkt. W ocenie klinicznej pacjentów zwykle stosowana jest wersja skrócona (tab. 2). W przypadku uzyskania co najmniej 6 pkt w tej wersji rozpoznanie AIH jest prawdopodobne, co najmniej 7 pkt – pewne. Przydatność tych systemów u dzieci jest szeroko dyskutowana i wzbudza wiele kontrowersji. Podejmowane są próby ich modyfikacji w celu lepszego dostosowania do pacjentów pediatrycznych (tab. 3) [4, 23].

TABELA 2. Diagnostyczny system punktowy AIH – wersja skrócona

Oceniany parametr	Wartość punktowa
autoprzeciwciała:	
ANA/SMA	
⩾ 1 : 80	+2
⩾ 1 : 40	+1
LKM1 ⩾ 1 : 40	+2
SLA/LP obecne	+2
IgG:	
powyżej normy	+1
ponad 1,1-krotnie powyżej normy	+2
obraz histopatologiczny:	
charakterystyczny	+2
zmiany, które mogą występować w AIH	+1
wykluczenie innych chorób, m.in. przewlekłych wirusowych zapaleń wątroby, choroby Wilsona, niedoboru α1-antytrypsyny	+2

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby jest w pewnym sensie rozpoznaniem z wykluczenia. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić zakażenia wirusami pierwotnie i wtórnie hepatotropowymi, chorobę Wilsona, niedobór α1-antytrypsyny, hemochromatozę, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH) oraz uszkodzenie toksyczne, w tym polekowe, związane z nadużywaniem alkoholu i przyjmowaniem środków odurzających.

Szczególnym problemem jest różnicowanie pomiędzy AIH i zakażeniem wirusami hepatotropowymi, ponieważ czynniki zakaźne mogą nie tylko wywoływać zapalenie wątroby związane z infekcją, lecz także być czynnikiem inicjującym proces autoimmunologiczny. W krajach endemicznego występowania HAV wirus ten jest jednym z częstszych czynników środowiskowych wystąpienia AIH u dzieci. W Polsce częstszy problem stanowi współwystępowanie AIH i przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV). U tych pacjentów należy bardzo ostrożnie podejmować decyzję odnośnie do postępowania terapeutycznego, gdyż włączenie leczenia immunosupresyjnego może doprowadzić do masywnej replikacji wirusa, natomiast zastosowanie interferonu w celu eliminacji zakażenia HCV – do zaostrzenia procesu autoimmunologicznego.

Odrębny problem diagnostyczny stanowi różnicowanie AIH i zespołu nakładania AIH/ASC, wiążącego się z gorszym rokowaniem (tab. 3). Rozstrzygającym badaniem jest tu wykonana we wstępnej diagnostyce cholangiografia, obecnie zwykle przy użyciu rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance cholangiopan-*

TABELA 3. Kryteria diagnostyczne i różnicujące AIH i ASC u dzieci

Oceniany parametr	Wartość diagnostyczna	Prawdopodobne rozpoznanie
zwiększona aktywność AspAT lub AlAT	> 2-krotnie powyżej górnej granicy normy	AIH/ASC
stężenie IgG w surowicy	zwiększone	AIH/ASC
obecne autoprzeciwciała:		
ANA i/lub SMA	⩾ 1 : 20	AIH1/ASC
anty-LKM1	⩾ 1 : 10	AIH2
anty-LC1	obecne	AIH2
anty-SLA	obecne	AIH1/AIH2/ASC
anty-ASGPR	obecne	AIH1/AIH2
badanie histopatologiczne bioptatu wątroby	typowy obraz	AIH1/AIH2/ASC
diagnostyka różnicowa: WZW, choroba Wilsona, NAFLD	wykluczone	AIH1/AIH2/ASC
cholangiogram	prawidłowy nieprawidłowy	AIH1/AIH2 ASC

creatography – MRCP), rzadziej endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography* – ERCP). Gregorio i wsp. zwracają uwagę, że u ok. 35% dzieci z ASC rozpoznanym na podstawie nieprawidłowego wyniku cholangiogramu nie stwierdzano zmian sugerujących zajęcie dróg żółciowych w badaniu histopatologicznym [5].

LECZENIE I ROKOWANIE

Terapia powinna być rozpoczęta niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania. Wskazania i przeciwwskazania do jej włączenia przedstawiono w tabelach 4 i 5 [24].

Standardowym postępowaniem jest terapia skojarzona glikokortykosteroidem (zwykle prednizonem) i azatiopryną. Początkowo prednizon jest podawany w dawce 2 mg/kg m.c./dobę (dawka maksymalna 60 mg/dobę), po uzyskaniu poprawy, po 4–6 tygodniach, przeprowadzana jest stopniowa redukcja do uzyskania dawki podtrzymującej 2,5–5 mg/dobę lub 5–15 mg co drugi dzień. Azatiopryna początkowo stosowana jest w dawce 1–2 mg/kg m.c./dobę, w terapii podtrzymującej zwykle 1 mg/kg m.c./dobę. Mieli-Vergani i Vergani sugerują stosowanie początkowo prednizonu w monoterapii w dawce jw. i włączenie dodatkowo azatiopryny w przypadku zatrzymania się obniżania

TABELA 4. Wskazania do włączenia leczenia immunosupresyjnego

Kliniczne		Laboratoryjne	Histopatologiczne
bezwzględne	objawy niewydolności wątroby	AspAT w surowicy ⩾ 10-krotnie powyżej normy lub AspAT w surowicy ⩾ 5-krotnie powyżej normy + gammaglobuliny ⩾ 2-krotnie powyżej normy	martwica kęsowa lub przęsłowa
względne	przewlekłe zmęczenie, bóle stawów, żółtaczka, bóle brzucha	AspAT i/lub gammaglobuliny powyżej normy, ale poniżej wskazań bezwzględnych	typowy obraz zapalenia wątroby
brak wskazań	brak objawów klinicznych	AspAT i gammaglobuliny w normie lub nieznacznie podwyższone	marskość bez cech zapalenia wątroby lub zmiany łagodne

TABELA 5. Przeciwwskazania do leczenia immunosupresyjnego

Przeciwwskazania względne	Przeciwwskazania bezwzględne
zaburzenia gospodarki węglowodanowej nadciśnienie tętnicze nieznacznego stopnia leuko- i trombocytopenia osteopenia lub osteoporoza zaburzenia emocjonalne	niewyrównana cukrzyca niewyrównane nadciśnienie tętnicze ciężka cytopenia (leukocyty < 2,5 tys./µl, płytki krwi < 50 tys./µl) kompresyjne złamanie trzonu kręgu ciężkie zaburzenia psychiczne wrodzony niedobór metylotransferazy tiopuryn (TPMT)

aktywności transaminaz lub jej narastania. Postępowanie to uzasadniają hepatotoksycznością azatiopryny, zwłaszcza u pacjentów z żółtaczką [25]. W przypadku obecności cech cholestazy stosowany jest kwas ursodezoksycholowy w dawce 15 mg/kg m.c./dobę. Nie ma jednoznacznych opinii co do optymalnego czasu trwania terapii. Leczenie powinno trwać minimum 2 lata, jednak ze względu na częste nawroty część autorów zaleca wydłużenie go do kilku lat. Spośród dzieci z rozpoznanym AIH 70% wymaga leczenia przewlekłego ze względu na nawroty występujące po odstawieniu terapii.

U 70–80% pacjentów obserwuje się zaostrzenia choroby, definiowane jako wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) po uzyskaniu remisji biochemicznej. U 40% pacjentów zaostrzenia choroby występują już w trakcie leczenia, u połowy pacjentów – w ciągu 6 miesięcy od jego zakończenia, u 80% – w ciągu roku. Ryzyko kolejnego nawrotu zwiększa się z każdym zaostrzeniem, natomiast zmniejsza wraz z czasem trwania remisji. Ważnym czynnikiem zwiększającym częstość występowania zaostrzeń choroby jest nieprzestrzeganie zaleceń przez pacjentów, co stanowi częsty problem, zwłaszcza u nastolatków. Część autorów sugeruje, że większe ryzyko nawrotu choroby u dzieci w bardziej agresywnych przypadkach wiąże się ze schematem dawkowania leków w terapii podtrzymującej co drugi dzień zamiast małych dawek przyjmowanych codziennie [24].

Większość autorów jest zgodna, że decyzja o zaprzestaniu leczenia powinna być poprzedzona wykonaniem kontrolnej biopsji wątroby, zwykle przeprowadzanej po 3 latach od włączenia leczenia i po okresie 1–2 lat bez zaostrzeń biochemicznych [6, 25, 26]. Decyzję o zaprzestaniu terapii należy podejmować ostrożnie w okresie okołopokwitaniowym lub bezpośrednio przed tym okresem, kiedy częstość nawrotów jest zdecydowanie wyższa [6].

Istotnym problemem przy długotrwałej terapii są jej działania niepożądane, których ryzyko i nasilenie zwiększa się zwykle wraz z czasem leczenia. Występują one u ponad 40% pacjentów leczonych przez 12 miesięcy i u ponad 80% leczonych przez 24 miesiące [27]. Wśród naszych pacjentów stosujących terapię skojarzoną prednizonem i azatiopryną działania niepożądane wystąpiły u ponad 90%. Długotrwała steroidoterapia może skutkować wystąpieniem wtórnej niedoczynności kory nadnerczy, zaburzeń w gospodarce węglowodanowej i lipidowej, nadciśnienia tętniczego, osteoporozy czy zaburzeń psychicznych. Dla pacjentów pediatrycznych charakterystyczne są opóźnienie wzrastania i dojrzewania, zaburzenia miesiączkowania, a także nie mniej istotne, zwłaszcza u dziewcząt w okresie dojrzewania, defekty kosmetyczne w postaci cech cushingoidalnych, z nieprawidłową dystrybucją podskórnej tkanki tłuszczowej, otyłością i rozstępami skórnymi. Spośród licznych efektów ubocznych stosowania azatiopryny u dzieci najczęściej obserwowane są aplazja szpiku kostnego i wypadanie włosów. Przy znacznych objawach ubocznych steroidoterapii podejmowane są próby zastępowania prednizonu budezonidem, który podlega znacznemu efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę (ponad 90% dawki doustnej) i w związku z tym cechuje się dużą skutecznością w hamowaniu procesu zapalnego w tym narządzie, przy znacznej redukcji działań niepożądanych. Istnieje jednak ograniczenie w jego zastosowaniu u pacjentów z marskością wątroby, którzy stanowią duży odsetek osób z AIH, a u których zmniejszony metabolizm wątrobowy leku prowadzi do znacznego nasilenia działań niepożądanych. Niedostateczna odpowiedź na leczenie bądź też ciężkie objawy uboczne standardowej terapii skłaniają do poszukiwania alternatywnych metod leczenia.

Jednym z częściej stosowanych leków jest cyklosporyna A – inhibitor kalcyneuryny o działaniu immunosupresyjnym, podawany przez 6 miesięcy w dawce ok. 4 mg/kg m.c./dobę, pod kontrolą stężenia w surowicy. Optymalne stężenie wynosi 250 ±50 ng/ml przez pierwsze 3 miesiące, następnie 200 ±50 ng/ml przez kolejne 3 miesiące. Po upływie 6 miesięcy w miejsce cyklosporyny włączana jest zazwyczaj terapia podtrzymująca w postaci azatiopryny i małych dawek prednizonu. Rzadziej stosowany jest takrolimus – wielokrotnie silniejszy od cyklosporyny – również pod kontrolą stężenia w surowicy, oraz mykofenolan mofetylu (alternatywnie do azatiopryny, zwykle w skojarzeniu z glikokortykosteroidem).

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby jest chorobą przewlekłą, postępującą, która przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. Stosowane leczenie, zarówno standardowe, jak i alternatywne, umożliwia w większości przypadków uzyskanie poprawy klinicznej. Remisja choroby u pacjentów z AIH definiowana jest jako ustąpienie objawów klinicznych, normalizacja aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), stężenia bilirubiny, IgG, gammaglobulin, zanik lub przynajmniej obniżenie miana autoprzeciwciał (ANA/SMA ≤ 1 : 20, anty-LKM1 ≤ 1 : 10) oraz poprawa w badaniu histopatologicznym i ustąpienie zmian zapalnych. Remisja kliniczna i biochemiczna nie jest jednoznaczna z uzyskaniem regresji zmian histopatologicznych. Często pomimo uzyskania długotrwałej remisji biochemicznej w kontrolnym badaniu histopatologicznym stwierdza się progresję zmian.

U prawie połowy dzieci rozpoznawana jest marskość wątroby. U tych pacjentów można uzyskać remisję biochemiczną choroby i ustąpienie zmian zapalnych w wątrobie, jednak postępujące włóknienie

MELD = {(9,57 × Ln kreatynina* [mg/dl]) + (3,78 × Ln bilirubina* [mg/dl]) + (11,2 × Ln INR*) + 6,43}
Maksymalna liczba punktów – 40. Wynik powyżej 25 – wskazanie do pilnej transplantacji
PELD = {(0,436 × wiek**) – (0,687 × Ln albuminy w osoczu* [g/dl]) + (0,480 × Ln bilirubina w osoczu* [mg/dl]) + (1,857 × Ln INR*) + (0,667 × niedobór wzrostu***)

**Przy wartości < 1,0 – wpisać 1,0, **wiek < 1. roku życia = 1, powyżej = 0, ***powyżej 2 odchyleń standardowych (SD) od normy = 1, poniżej = 0.*

RYCINA 1. Wzory pozwalające ustalić liczbę punktów w skali MELD i PELD

przesądza o złym rokowaniu. W rzadkich przypadkach AIH może prowadzić do rozwoju raka wątrobowokomórkowego.

Wśród dzieci polskich AIH jest jedną z głównych przyczyn przebudowy marskiej wątroby, obok chorób cholestatycznych i genetycznych. Wśród naszych pacjentów marskość wątroby stwierdzono u 5 dzieci (29%) w chwili rozpoznania AIH. Przebudowa marska jest procesem postępującym, prowadzącym ostatecznie do wystąpienia objawów niewydolności wątroby, które stanowią wskazanie do kwalifikowania pacjenta do przeszczepu tego narządu.

Klasyczną skalą do oceny zaawansowania niewydolności wątroby jest skala Childa, Turcotte'a i Pugha. Aktualnie w praktyce klinicznej stosowane są skale PELD (*Pediatric End-Stage Liver Disease*) i MELD (*Model of End-Stage Liver Disease*), z wieloma modyfikacjami. Skala MELD uwzględnia stężenie kreatyniny i bilirubiny w surowicy oraz wartość INR i jest stosowana u pacjentów dorosłych i dzieci powyżej 12. roku życia, natomiast skala PELD ma zastosowanie u dzieci poniżej 12. roku życia i uwzględnia dodatkowo stężenie albumin w surowicy oraz wiek w chwili zgłoszenia, płeć, masę ciała i wzrost (ryc. 1) [28]. Kalkulator do wyliczenia punktacji w obu skalach dostępny jest na stronie internetowej: http://optn.transplant.hrsa.gov/converge/resources/allocationcalculators.asp.

Spośród dzieci z rozpoznanym AIH 10–15% jest kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby przed 18. rokiem życia. Należy pamiętać, że u części pacjentów (ok. 20–30%) może dojść do nawrotu choroby w przeszczepionym narządzie.

PODSUMOWANIE

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby jest przewlekłą, postępującą chorobą obarczoną poważnym rokowaniem. Rozpoznanie ustala się zwykle przy znacznym zaawansowaniu zmian histopatologicznych w wątrobie. Przebieg choroby u dzieci jest często cięższy, bardziej agresywny niż u dorosłych, szybciej dochodzi u nich do marskości wątroby, jej niewydolności i konieczności przeszczepienia. Terapia AIH jest obarczona dużą liczbą działań niepożądanych i stanowi poważny problem u pacjentów pediatrycznych.

Wykrycie choroby i wdrożenie terapii w jak najwcześniejszym stadium może poprawić rokowanie i w pewnym stopniu ograniczyć negatywny wpływ zarówno samej choroby, jak i długotrwałej terapii na rozwój dziecka.

PIŚMIENNICTWO

1. Rajanayagam J, Coman D, Cartwright D, Lewindon PJ. Pediatric acute liver failure: etiology, outcomes, and the role of serial pediatric end-stage liver disease scores. Pediatr Transplant 2013; 17: 362-8.
2. Shanmugam NP, Bansal S, Greenough A, et al. Neonatal liver failure: aetiologies and management – state of the art. Eur J Pediatr 2011; 170: 573-81.
3. Faa G, Ekstrom J, Castagnola M, et al. A developmental approach to drug-induced liver injury in newborns and children. Curr Med Chem 2012; 19: 4581-94.
4. McFarlane IG. Definition and classification of autoimmune hepatitis. Semin Liver Dis 2002; 22: 317-24.
5. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. Hepatology 2001; 33: 544-53.
6. Mieli-Vergani G, Vergani D. Paediatric autoimmune liver disease. Arch Dis Child 2013; 98: 1012-7.
7. Zachou K, Muratori P, Koukoulis G, et al. Autoimmune hepatitis – current management and challenges. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 887-913.
8. Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. Hepatology 2010; 51: 2040-8.
9. Russo M, Hoofnagle J, Gu J, et al. Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network. Hepatology 2014; 60: 679-86.
10. Efe C, Purnak T, Ozaslan E, Wahlin S. Drug-induced autoimmune hepatitis caused by anti-tumor necrosis factor alpha agents. Hepatology 2010; 52: 2246-7.
11. Doyle A, Forbes G, Kontorinis N. Autoimmune hepatitis during infliximab therapy for Crohn's disease: a case report. J Crohns Colitis 2011; 5: 253-5.
12. Roberts E. Autoimmune hepatitis from the paediatric perspective. Liver Int 2011; 31: 1424-31.
13. Vergani D, Wells L, Larcher VF, et al. Genetically determined low C4: a predisposing factor to autoimmune chronic active hepatitis. Lancet 1985; 2: 294-8.
14. Stolarski B, Pronicka E, Korniszewski L, et al. Molecular background of polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome in a Polish population: novel AIRE mutation and an estimate of disease prevalence. Clin Genet 2006; 70: 348-54.
15. Mrówka-Kata K, Kata D, Miśkiewicz-Orczyk K, Namysłowski P. Zespół PFAPA – periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (okresowa gorączka, aftowe za-

palenie jamy ustnej, zapalenie gardła, zapalenie węzłów chłonnych szyi). Ann Acad Med Siles 2012; 66: 57-9.
16. Phelan MC. Deletion 22q13.3 syndrome. Orphanet J Rare Dis 2008; 27: 14.
17. Bakula A, Socha P, Klaudel-Dreszler M, et al. Giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in children: proposal for therapeutic approach. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014; 58: 669-73.
18. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. Hepatology 1997; 25: 541-7.
19. Panetta F, Nobili V, Sartorelli MR, et al. Celiac disease in pediatric patients with autoimmune hepatitis: etiology, diagnosis, and management. Paediatr Drugs 2012; 14: 35-41.
20. Floreani A, Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis: contrasts and comparisons in children and adults – a comprehensive review. J Autoimmun 2013; 46: 7-16.
21. Gutkowski K, Hartleb M. Immunologiczne i genetyczne aspekty autoimmunologicznego zapalenia wątroby. Gastroenterol Pol 2008; 15: 171-5.
22. Gabriel A, Ziółkowski A. New terminology of chronic hepatitis including scoring scale. Med Sci Monit 1997; 3: 113.
23. Ebbeson RL, Schreiber RA. Diagnosing autoimmune hepatitis in children: is the International Autoimmune Hepatitis Group scoring system useful? Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 935-40.
24. Samaroo, B, Samyn, M, Buchanan C, Mieli-Vergani G. Long-term daily oral treatment with prednisolone in children with autoimmune liver disease does not affect final adult height. Hepatology 2006; 44: 438A.
25. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in childhood. Clin Liver Dis 2014; 3: 1.
26. Gossard AA, Lindor KD. Autoimmune hepatitis: a review. J Gastroenterol 2012; 47: 498-503.
27. Strassburg CP. Autoimmune hepatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010; 24: 667-82.
28. Freeman Jr. RB, Wiesner RH, Roberts JP, et al. Improving liver allocation: MELD and PELD. Am J Transplant 2004; 4: 114-31.

 DOI: 10.5114/hepatologia.2015.51790

PRACA POGLĄDOWA

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby a ciąża

Autoimmune hepatitis and pregnancy

Agnieszka Adamek
Iwona Mozer-Lisewska

Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med. Agnieszka Adamek, Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań, e-mail: agnieszkaadamek@ump.edu.pl

STRESZCZENIE

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (*autoimmune hepatitis* – AIH) występuje także u kobiet w wieku rozrodczym. Dostępnych jest niewiele danych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w okresie ciąży u kobiet z AIH. Zarówno remisje choroby, jak i jej pogorszenia są obserwowane w czasie ciąży. Istnieje duże ryzyko pogorszenia lub zaostrzenia choroby po porodzie, nawet gdy podczas całego okresu ciąży pozostawała ona w remisji. Niektóre powikłania, takie jak poronienia lub przedwczesne porody u kobiet z AIH, są częstsze niż w populacji ogólnej. Wydaje się, że standardowe leczenie AIH z użyciem prednizonu w monoterapii lub w skojarzeniu z azatiopryną jest bezpieczne w trakcie ciąży. Optymalne postępowanie terapeutyczne u kobiet z AIH podczas ciąży pozostaje jednak wciąż nieustalone. Ze względu na bardzo duże ryzyko wystąpienia krwawień z żylaków przełyku w trzecim trymestrze ciąży kobiety z marskością wątroby powinny być pod szczególną opieką. W artykule przedstawiono dane z piśmiennictwa dotyczące obrazu klinicznego choroby, problemów terapeutycznych i możliwych powikłań u kobiet z AIH w trakcie ciąży.

SŁOWA KLUCZOWE: autoimmunologiczne zapalenie wątroby, ciąża, komplikacje, leczenie.

ABSTRACT

Autoimmune hepatitis (AIH) affects women of childbearing age. There is a paucity of data in the publications on clinical management of pregnancy in women with AIH. Both remissions and flares in disease during pregnancy are known. There is high possibility of post partum flare even the disease is strictly controlled during pregnancy. Some complications, as spontaneous abortion or premature delivery are more common than in healthy population. Standard treatment with prednizon with or without azathioprin seems to be save. Optimal management of woman with AIH during pregnancy remains undefined. Because of very high risk of variceal bleeding in third trimester women with liver cirrhosis should be under special control. Our paper discussed AIH in pregnancy, its clinical presentation and complications.

KEY WORDS: autoimmune hepatitis, pregnancy, complications, treatment.

WSTĘP

Po raz pierwszy autoimmunologiczne zapalenie wątroby (*autoimmune hepatitis* – AIH) zostało opisane przez Waldenströma w 1950 r. Do klasycznego obrazu klinicznego przewlekłego zapalenia wątroby u młodych kobiet należały: żółtaczka, bóle stawowe, zaburzenia endokrynologiczne i brak miesiączki [1]. Pierwsze opisy pacjentek w ciąży z AIH pochodzą z końca lat 60. XX w. Przedstawiono wówczas przypadek ciężarnej kobiety z przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby, która zmarła z powodu niewydolności wątroby [2]. W latach 70. ubiegłego wieku opisano 30 ciąż u 16 pacjentek z AIH oraz porównano je z opisami podobnych przypadków z piśmiennictwa. Zaobserwowano zmniejszenie płodności u tych pacjentek. W trakcie ciąż powikłania wątrobowe pojawiały się rzadko, ale w 33% doszło do utraty dzieci (samoistne poronienia, śmierć okołoporodowa). Pomimo terapii kobiet w ciąży prednizolonem i azatiopryną, nie zaobserwowano zwiększenia liczby wad wrodzonych u ich dzieci, a tylko u jednego dziecka stwierdzono wrodzone zwężenie odźwiernika [3]. Trudno jest ustosunkować się obecnie do tych opisów, gdyż pochodzą one z okresu przed wykryciem wirusa zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV). Do pozawątrobowych manifestacji

przewlekłego zakażenia HCV należy również AIH. Przeciwciała przeciwjądrowe (*anti-nuclear antibodies* – ANA) stwierdza się u 20–40% osób zakażonych HCV, natomiast przeciwko mięśniom gładkim (*smooth muscle antibodies* – SMA) u 7% [4]. Można więc przypuszczać, że opisy przypadków z okresu przed wykryciem HCV nie w pełni odpowiadają klasycznemu izolowanemu AIH. Są one jednak bardzo cenne, gdyż dostarczają informacji o przebiegu ciąży i powikłaniach w jej trakcie lub po jej zakończeniu. Obecnie w piśmiennictwie można znaleźć więcej opisów przypadków kobiet w ciąży z AIH, ale wciąż nie są one liczne. W niniejszej pracy podjęto próbę podsumowania wyników obserwacji kobiet ciężarnych z AIH pochodzących od różnych autorów.

WPŁYW CIĄŻY NA PRZEBIEG AUTOIMMUNOLOGICZNEGO ZAPALENIA WĄTROBY

Przebieg ciąży u kobiety z AIH jest nieprzewidywalny. W tym okresie może dochodzić zarówno do zaostrzeń, jak i remisji zmian chorobowych. Większość ciąż u kobiet bez marskości wątroby podlegających ścisłej kontroli przebiega jednak bez powikłań zagrażających matce i dziecku.

Dane literaturowe wskazują na wyższe ryzyko utraty ciąży przed jej 20. tygodniem. Al-Far i Maaroof u 2 spośród 18 pacjentek z AIH opisali stan przedrzucawkowy ze wzrostem aktywności transaminaz, będący przyczyną utraty ciąż [5]. W badaniu Schramm i wsp. spośród 42 ciąż 17% zakończyło się jej utratą [6], natomiast w badaniu Terrabuio i wsp. spośród 53 ciąż – 29,4% (13 poronień, 1 ciąża ektopowa i 1 zgon po urodzeniu) [7]. W badaniu włoskim do utraty ciąży doszło u 15,4% spośród 73 pacjentek [8]. Największą liczbę ciąż u kobiet z AIH opisali Candia i wsp. – 101 ciąż u 58 kobiet. W tej grupie zanotowano 19 zgonów płodów [9]. Ciekawy wydaje się fakt, że częstość występowania samoistnych poronień była mniejsza u kobiet leczonych azatiopryną niż u tych, które jej nie otrzymywały – odpowiednio 7% i 21% [6].

Ponadto AIH jest czynnikiem ryzyka przedwczesnego porodu. Wcześniactwo dotyczyło 11,8% [7] czy 20% [10] noworodków. Większą częstość występowania przedwczesnych porodów stwierdzono u kobiet leczonych azatiopryną (28%) w stosunku do kobiet nieotrzymujących tego leku (11%) [6]. Śmiertelność okołoporodowa matek jest niska i wynosi 3%, natomiast perinatalna dzieci urodzonych z matek z AIH – 4% [9]. Mikrozakrzepica płucna w trakcie ciąży (25. tydzień) oraz krwawienie z żylaków przełyku (6 miesięcy po porodzie) były przyczyną zgonów 2 spośród 18 kobiet (6% ciąż) opisanych przez Heneghana i wsp. [11]. U matek z AIH częściej następuje poród przez cięcie cesarskie niż u kobiet zdrowych – odpowiednio 16% *vs* 6,5% [12].

W trakcie ciąży u kobiet z AIH dochodziło do zaostrzeń przebiegu choroby, objawiających się żółtaczką czy wzrostem aktywności aminotransferaz. Odsetki kobiet z zaostrzeniem choroby mieszczą się w zakresie od 11,4% [11], poprzez 21% [6], 33% [10] i 46,5 % [9], do 54,9% [7]. Zaostrzenia choroby występują częściej u kobiet dotychczas nieleczonych (p = 0,048) oraz u tych, u których dochodziło do zaostrzeń już przed ciążą (p = 0,03) [12].

Nawrót lub zaostrzenie choroby po porodzie obserwowano u 30% kobiet [12]. Zaostrzenia AIH (wysoka hipertransaminazemia) po porodzie pojawiają się także u kobiet, u których w trakcie ciąży występowała spontaniczna remisja [13, 14] albo choroba była wyrównana i dobrze kontrolowana [11]. Ciężkie zaostrzenie AIH, tj. zgon albo potrzeba transplantacji w ciągu 12 miesięcy, lub dekompensacja wątrobowa w ciągu 3 miesięcy po porodzie wystąpiły u 11% kobiet, znacząco częściej u tych z marskością wątroby (p = 0,028) [10].

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby może także pojawić się po raz pierwszy w okresie okołoporodowym. Opisano 5 kobiet, u których w ciągu 4 miesięcy po porodzie doszło po raz pierwszy do rozwoju objawów klinicznych AIH oraz wzrostu aktywności aminotransferaz. Z powodu braku wcześniejszych badań biochemicznych u 3 spośród 5 kobiet uznano, że pierwszy poporodowy epizod AIH może być zaostrzeniem wcześniej nierozpoznanego subklinicznego AIH [15].

Szczegółową analizę komplikacji związanych z ciążą u kobiet z AIH przedstawiono w tabeli 1.

PROBLEMY KOBIET W CIĄŻY Z MARSKOŚCIĄ WĄTROBY I AUTOIMMUNOLOGICZNYM ZAPALENIEM WĄTROBY

Niezwykle istotnym problemem kobiet w ciąży z marskością wątroby i AIH jest nadciśnienie wrotne. Kobiety ciężarne z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym mają 20–45-procentowe ryzyko krwawienia z żylaków przełyku w trzecim trymestrze ciąży [16]. Jeśli wcześniej stwierdzono żylaki przełyku, ryzyko to znacznie wzrasta – do 78% [17]. Nadciśnienie wrotne w ciąży wiąże się ze wzrostem śmiertelności kobiet (18%) oraz wyższym ryzykiem utraty ciąży [18]. Dlatego też od drugiego trymestru ciąży należy wykonywać endoskopowe badania skriningowe. U kobiet z nadciśnieniem wrotnym powinno się rozważyć i planować poród wspomagany w celu uniknięcia nadmiernego wysiłku podczas porodu naturalnego. Leczenie nadciśnienia wrotnego w trakcie ciąży nie różni się od standardów postępowania w populacji ogólnej. Stosuje

TABELA 1. Komplikacje związane z ciążą i AIH

Publikacja	Liczba ciąż	Zaostrzenie choroby w ciąży	Zaostrzenie choroby po porodzie	Zgon matki związany z ciążą	Dekompensacja choroby wątroby	Liczba żywych urodzeń	Dzieci urodzone przedwcześnie
Heneghan i wsp., 2001 [11]	35	4/35 (11%)	4/35 (11%)	2	2	30 (86%)	2/30 (7%)
Buchel i wsp., 2002 [13]	14	12/14 (86%)	1/14 (7%)	0	0	13 (93%)	1/14 (8%)
Al-Far i wsp., 2003 [5]	18	2/18	–	0	0	16	2/16
Samuel i wsp., 2004 [15]	5	–	5	0	–	5	0
Schramm i wsp., 2006 [6]	42	22/42 (52%)	9/42 (21%)	1	1	35 (83%)	7/35 (20%)
Terrabuio i wsp., 2009 [7]	51	23/51 (45%)	4/51 (8%)	0	0	36 (71%)	6/36 (17%)
Westbrook i wsp., 2012 [10]	81	26/81 (33%)	9/81 (11%)	–	–	59/81 (73%)	12/59 (20%)

się inwazyjne metody gastroskopowe (sklerotyzacja, TIPS) oraz nieselektywne β-adrenolityki (propranolol – kategoria C wg FDA).

Jednym z problemów kobiet ciężarnych z marskością wątroby jest małopłytkowość. Może się ona pogłębiać w okresie ciąży [19]. Małopłytkowość poniżej 50 G/l jest przeciwwskazaniem do znieczulenia zewnątrzoponowego i w momencie rozwiązania porodu może zachodzić konieczność anestezji ogólnej. Częstość wykonania cięcia cesarskiego u kobiet z małopłytkowością (58%) nie różni się od tej w innych ciążach wysokiego ryzyka (56,5%). U 2 kobiet z małopłytkowością powikłaniem porodu drogami natury było wystąpienie krwiaka krocza, niewymagającego interwencji chirurgicznej [19].

TABELA 2. Klasyfikacja FDA i bezpieczeństwo leków stosowanych w ciąży w terapii AIH [26]

Kategoria	Czynniki ryzyka dla płodu	Leki stosowane w AIH
A	badania kontrolowane nie wykazały szkodliwego działania leków na płód	–
B	badania na zwierzętach nie wykazały ryzyka dla płodu, lecz brak danych u kobiet w ciąży	blokery TNF (anty-TNF)
C	badania na zwierzętach wykazały działanie niepożądane na płód (działanie teratogenne, embriotoksyczne), lecz nie ma danych u kobiet w ciąży; można stosować tylko, gdy korzyść u matki przewyższa ryzyko niepożądanego działania u płodu	prednizon prednizolon metyloprednizolon budezonid (kat. B/C) takrolimus cyklosporyna rituksymab (anty-CD 20) propranolol
D	udokumentowane szkodliwe działanie na płód; można stosować u kobiet w ciąży w stanach zagrażających życiu matki (jedynie gdy leki kategorii A, B, C nie mogą być zastosowane lub nie są skuteczne)	azatiopryna mykofenolan mofetylu cyklofosfamid
X	bezwzględnie przeciwwskazane dla kobiet w ciąży	metotreksat

BEZPIECZEŃSTWO LEKÓW STOSOWANYCH W TERAPII AUTOIMMUNOLOGICZNEGO ZAPALENIA WĄTROBY U KOBIET W CIĄŻY

Klasyczna terapia AIH opiera się na prednizonie lub prednizolonie i azatioprynie. Według rekomendacji AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*) standardem leczenia AIH w okresie ciąży jest prednizon lub prednizolon [20]. Prednizon przechodzi przez łożysko i może być przyczyną rozszczepu podniebienia (duże dawki w pierwszym trymestrze) oraz zaburzeń wzrostu wewnątrzmacicznego płodu. Należy on do kategorii C według klasyfikacji FDA leków stosowanych w okresie ciąży (tab. 2). W dostępnych opisach przypadków terapii prednizonem kobiet ciężarnych z AIH lek ten był dobrze tolerowany, a jego stosowanie w monoterapii nie wiązało się ze wzrostem częstości występowania wad u dzieci. Alternatywnym lekiem z grupy kortykosteroidów jest budezonid. Jego stosowanie u szczurów było związane z utratą ciąż, mniejszą masą urodzeniową oraz zaburzeniami układu kostnego. Budezonid należy do kategorii C według FDA. Nie ma obecnie opisów w piśmiennictwie jego stosowania w okresie ciąży i nie jest on rekomendowany przez AASLD do terapii kobiet w ciąży z AIH.

Azatiopryna należy do kategorii D według FDA (tab. 2). Jej przyjmowanie przez kobiety ciężarne wią-

zało się z wystąpieniem odwracalnych zaburzeń hematologicznych (limfopenia) oraz wzrostu grasicy i hipogammaglobulinemii u noworodków, a także z przedwczesnymi porodami [21]. Heneghan i wsp. opisali 15 kobiet, które w momencie zajścia w ciążę przyjmowały azatioprynę w monoterapii lub w skojarzeniu z prednizonem. Według ich obserwacji azatiopryna wydaje się bezpieczna dla matek i ich dzieci [11]. Do podobnych wniosków doszli Terrabuio i wsp., którzy nie stwierdzili związku pomiędzy terapią azatiopryną kobiet ciężarnych (48,1% we wczesnej ciąży) a przedwczesnymi urodzeniami czy występowaniem wad wrodzonych [7]. Retrospektywne badania szwedzkie również sugerują, że leczenie AIH z użyciem azatiopryny w trakcie ciąży wydaje się bezpieczne [12]. Karmienie piersią podczas przyjmowania tego leku nie jest rekomendowane. Dwa zespoły badaczy – Werner i wsp. oraz Buchel i wsp. – zaobserwowały jednak brak działań ubocznych u dzieci karmionych piersią przez matki przyjmujące azatioprynę [12, 13].

Takrolimus jest stosowany u pacjentów z AIH nieodpowiadających na konwencjonalną terapię lub z jej nietolerancją, charakteryzuje się dużą skutecznością [22]. Należy on do kategorii C wg FDA (tab. 2). Przenika przez łożysko. Analiza 100 ciąż kobiet po przeszczepach narządów leczonych takrolimusem wykazała, że 59% noworodków urodziło się przedwcześnie, 4 dzieci miało wady wrodzone. Blisko 70% ciąż zakończyło się bez jakiegokolwiek negatywnego wpływu takrolimusu na wzrost wewnątrzmaciczny. Nie zaobserwowano także różnicy w występowaniu wad wrodzonych pomiędzy pacjentkami leczonymi takrolimusem a innymi lekami immunosupresyjnymi po przeszczepach narządów [23]. Nie znaleziono w piśmiennictwie danych dotyczących leczenia takrolimusem kobiet w ciąży z AIH.

Mykofenolan mofetylu jest lekiem z wyboru w przypadkach opornych na konwencjonalną terapię czy nietolerancji azatiopryny. Może on być również użyty jako lek pierwszego rzutu w terapii AIH. Jest jednak przeciwwskazany w okresie ciąży [24]. Inne leki stosowane w postaciach AIH opornych na leczenie, tj. cyklosporyna, cyklofosfamid, leki biologiczne anty-TNF i anty-CD20, nie są zalecane w trakcie ciąży, natomiast metotreksat jest bezwzględnie przeciwwskazany ze względu na wysoką teratogenność [25].

UWAGI KOŃCOWE

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby występuje często u kobiet w wieku rozrodczym. W opiece nad tymi kobietami należy zwrócić szczególną uwagę na problemy związane z płodnością. Szczegółowa informacja dotycząca możliwych zaburzeń endokrynologicznych czy zmniejszonej płodności powinna być omówiona już w momencie ustalenia rozpoznania i decyzji co do terapii. Lekiem z wyboru u kobiet z AIH w ciąży jest prednizon. W przypadku terapii skojarzonej większość autorów sugeruje bezpieczeństwo stosowania azatiopryny w trakcie leczenia. Podczas ciąży należy systematycznie kontrolować parametry biochemiczne i morfologiczne krwi pacjentek, żeby szybko zdiagnozować powikłania, które mogą wystąpić, takie jak narastająca hiperbilirubinemia i aktywność aminotransferaz czy małopłytkowość. Ciąża u pacjentek z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym nie jest rekomendowana, gdyż stanowi wysokie ryzyko dla matki. W takich przypadkach konieczna jest systematyczna kontrola lekarska oraz wykonywanie badań oceniających narastające nadciśnienie wrotne i stopień żylaków przełyku. Po porodzie kobieta wymaga również częstego monitorowania biochemicznego (w ciągu roku) ze względu na duże ryzyko wystąpienia zaostrzeń.

PIŚMIENNICTWO

1. Waldenström J. Leber. Blutproteine und Nahrungseiweib. Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr 1950; 15: 113-9.
2. Whelton MJ, Sherlock S. Pregnancy in patients with hepatic cirrhosis. Management and outcome. Lancet 1968; 2: 995-8.
3. Steven MM, Buckley JD, Mackay IR. Pregnancy in chronic active hepatitis. Q J Med 1979; 48: 519-31.
4. Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. Dig Liver Dis 2014; 46 (Suppl 5): S165-73.
5. Al-Far ME, Maaroof EA. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. Al-Azhar Assiut Med J 2003; 1: 31-8.
6. Schramm C, Herkel J, Beuers U, et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. Am J Gastroenterol 2006; 101: 556-60.
7. Terrabuio DR, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FJ, Cancado EL. Follow-up of pregnant women with autoimmune hepatitis: the disease behavior along with maternal and fetal outcomes. J Clin Gastroenterol 2009; 43: 350-6.
8. Floreani A, Niro G, Rosa Rizzotto E, et al. Type I autoimmune hepatitis: clinical course and outcome in an Italian multicentre study. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 1051-7.
9. Candia L, Marquez J, Espinoza LR. Autoimmune hepatitis and pregnancy: a rheumatologist's dilemma. Semin Arthritis Rheum 2005; 35: 49-56.
10. Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, Heneghanm MA. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. J Autoimm 2012; 38: J239-44.
11. Heneghan M, Norris S, O'Grady J, et al. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. Gut 2001; 48: 97-102.
12. Werner M, Bjornsson E, Prytz H, et al. Autoimmune hepatitis among fertile women: strategies during pregnancy and breastfeeding? Scand J Gastroneterol 2007; 42: 986-91.
13. Buchel E, Van Steenbergen W, Nevens F, Fevery J. Improvement of autoimmune hepatitis during pregnancy followed by flare-up after delivery. Am J Gastroenterol 2002; 97: 3160-5.

14. Elsing C, Stremmel W, Herrmann T. Spontaneous remission of autoimmune hepatitis in pregnancy and postpartum flare. Indian J Gastroenterol 2007; 26: 104.
15. Samuel D, Riordan S, Strasser T, et al. Severe autoimmune hepatitis first presenting in the early post partum. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 622-4.
16. Lopez-Mendez E, Avila-Escobedo L. Pregnancy and portal hypertension: a pathology view of physiologic changes. Ann Hepatol 2006; 5: 219-23.
17. Tan J, Surti B, Saab S. Pregnancy and cirrhosis. Liver Transpl 2008; 14: 1081-91.
18. Sandhu BS, Sanyal AJ. Pregnancy and liver diseases. Gastroenterol Clin North Am 2003; 32: 407-36.
19. Nomura RMY, Kleine RT, Igai AM, et al. Clinical and obstetrical management of pregnant women with autoimmune hepatitis complicated by moderate or severe thrombocytopenia. Rev Assoc Med Bras 2013; 59: 28-34.
20. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. J Hepatol 2010; 51: 1-31.
21. Danesi R, Del Tacca M. Teratogenesis and immunosuppressive treatment. Transplant Proc 2004; 36: 705-7.
22. Tannous MM, Cheng J, Muniyappa K, et al. Use of tacrolimus in the treatment of autoimmune hepatitis: a single centre experience. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 405-7.
23. Kainz A, Harabacz I, Cowlrick IS, et al. Analysis of 100 pregnancy outcomes in women treated systemically with tacrolimus. Transpl Int 2000; 13 (Suppl 1): S299-300.
24. Casal Moura M, Liberal R, Cardoso H, et al. Management of autoimmune hepatitis: focus on pharmacologic treatments beyond corticosteroids. World J Hepatol 2014; 6: 410-8.
25. Parker R, Oo YH, Adams DH. Management of patients with difficult autoimmune hepatitis. Ther Adv Gastroenterol 2012; 5: 421-37.
26. Szałek E, Grześkowiak E. Bezpieczeństwo farmakoterapii w okresie ciąży. Farm Współ 2008; 1: 109-15.

 DOI: 10.5114/hepatologia.2015.51791

PRACA POGLĄDOWA

Leczenie immunosupresyjne oraz czynniki ryzyka nawrotu chorób autoimmunizacyjnych po przeszczepieniu wątroby

Immunosuppression and risk factors for recurrence of autoimmune diseases after liver transplantation

Joanna Pawłowska[1]
Piotr Czubkowski[1]
Marta Wawrzynowicz-Syczewska[2]

[1]Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka", Warszawa
[2]Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

ADRES DO KORESPONDENCJI: Joanna Pawłowska, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka", al. Dzieci Polskich 20, 04-736 Warszawa, e-mail: j.pawlowska@ipczd.pl

STRESZCZENIE

Transplantacja wątroby jest uznanym sposobem leczenia uszkodzenia wątroby w przebiegu chorób autoimmunizacyjnych. Pomimo dobrego wyniku dotyczącego przeżycia nawrót choroby podstawowej w przeszczepionej wątrobie jest stosunkowo częsty. Autorzy omawiają kryteria rozpoznania, czynniki ryzyka nawrotu i zasady stosowania leczenia immunosupresyjnego u pacjentów z nawrotem autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby, pierwotnej marskości żółciowej i pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych.

SŁOWA KLUCZOWE: nawrót chorób autoimmunizacyjnych, przeszczepienie wątroby, leczenie immunosupresyjne.

ABSTRACT

Liver transplantation is an accepted treatment for liver injury in a course of autoimmune diseases. Despite the good outcome the recurrence of the disease in allograft is relatively common. Authors discuss the diagnosis, risk factors and immunosuppression in recurrence of autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis.

KEY WORDS: recurrence of autoimmune diseases, liver transplantation, immunosuppression.

Do chorób, które są przyczyną niewydolności wątroby i wskazaniem do jej transplantacji, zalicza się autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (*autoimmune hepatitis* – AIH), pierwotną żółciową marskość wątroby (*primary biliary cirrhosis* – PBC) i pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (*primary sclerosing cholangitis* – PSC). W etiopatogenezie tych schorzeń istotną rolę odgrywają mechanizmy autoimmunizacyjne. Każde z tych wskazań stanowi 3–8% przypadków transplantacji wątroby u dorosłych [1–3]. Możliwe są również zespoły nakładania się tych chorób.

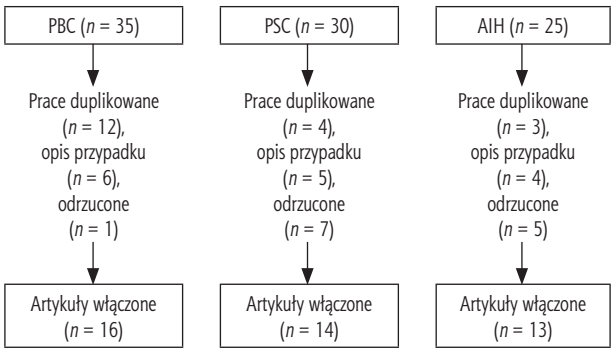
Zasady kwalifikowania pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi są podobne jak w innych postępujących, przewlekłych uszkodzeniach wątroby i mają na celu wydłużenie czasu przeżycia chorego i poprawę jakości życia. Niestety ryzyko nawrotu choroby podstawowej w przeszczepionej wątrobie jest wysokie. W zależności od ośrodka wynosi dla PSC 10–27%, dla PBC nawet do 50%, a dla AIH 17–25% w ciągu pierwszych 5 lat po transplantacji i w kolejnych latach wzrasta [1, 4].

Obecnie średnie 5-letnie przeżycie dorosłych biorców i ich przeszczepów, bez względu na rozpoznanie, jest wysokie i wynosi odpowiednio 73,3% i 67,2% [5]. Mimo że jedną z przyczyn utraty przeszczepu i zgonu może być nawrót choroby podstawowej w przeszczepionej wątrobie, u pacjentów dorosłych z PBC, PSC i AIH wyniki transplantacji są dobre (tab. 1).

Możliwość nawrotu choroby podstawowej w przeszczepionym narządzie jest podnoszona już od pierwszej połowy lat 80. ubiegłego wieku. Początkowo były to opisy kazuistyczne, następnie pochodzące z pojedynczych ośrodków transplantacyjnych. Różne kryte-

TABELA 1. Roczne, trzyletnie i pięcioletnie przeżycie pacjentów i przeszczepu wątroby

Choroba	Przeżycie	1 rok	3 lata	5 lat
PBC (UK – 301 chorych) Garcia i wsp. [38]	pacjenci	94%	91%	82%
	przeszczep	85%	83%	75%
PSC (Mayo Clinic – 150 chorych) [39]	pacjenci	94%	92%	86%
	przeszczep	83%	83%	79%
AIH (Futagawa Y, OPTN/UNOS Registry) [40]	pacjenci	91%	90%	87%
	przeszczep	87%	80%	75%



RYCINA 1. Systematyczny przegląd piśmiennictwa [6]

ria rozpoznania (kliniczne, histopatologiczne), różnice w długości obserwacji oraz stosowanej immunosupresji bardzo utrudniały wyciąganie jednoznacznych wniosków. W 2006 r. Gautam i wsp. podjęli się przeprowadzenia systematycznego przeglądu piśmiennictwa dotyczącego nawrotu chorób autoimmunizacyjnych w przeszczepionych wątrobach [6]. Uwzględnili bazy Medline (od 1966 r. do stycznia 2006 r.), Embase (od 1988 r. do stycznia 2006 r.) i „Cochrane Database of Systematic Reviews". Jeśli prace pochodziły z tego samego ośrodka i dotyczyły tej samej grupy pacjentów, wybierano ostatnią. Spośród 238 artykułów zidentyfikowano 90 prac oryginalnych, z których tylko 43 zakwalifikowano do ostatecznej analizy (ryc. 1).

Na podstawie indywidualnych prac oraz przytoczonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa autorzy niniejszego artykułu przedstawili ocenę znaczenia stosowanego leczenia immunosupresyjnego i czynników ryzyka oraz postępowania w nawrotach chorób autoimmunizacyjnych w przeszczepionej wątrobie.

AUTOIMMUNIZACYJNE ZAPALENIE WĄTROBY

Chorzy na AIH stanowią zaledwie ok. 5% dorosłych biorców przeszczepów. Głównym wskazaniem do transplantacji jest przewlekła niewydolność wątroby (MELD > 16) z objawami nadciśnienia wrotnego i dekompensacji funkcji wątroby (encefalopatia, wodobrzusze, krwawienie z przewodu pokarmowego). Przyspieszonej kwalifikacji mogą wymagać pacjenci z objawami ostrej niewydolności wątroby lub rakiem wątrobowokomórkowym [3, 7]. Pięcioletnie przeżycie zarówno biorcy, jak i przeszczepu jest dobre i wynosi odpowiednio 80–90% i 74–76% [7, 8].

Pierwszy przypadek nawrotu AIH (rAIH) został opisany przez Neubergera i wsp. w 1984 r. [9]. Częstość nawrotów podawana przez poszczególnych autorów, różni się znacząco i wynosi 0–41% (tab. 2). Gautam i wsp. w przeglądzie obejmującym 13 artykułów wyliczyli częstość nawrotów na 22%, a średni czas do rozpoznania nawrotu na 26,4 miesiąca od przeszczepienia [6].

Kryteria rozpoznania nawrotu AIH nadal budzą pewne wątpliwości, ponieważ markery typowe dla AIH, takie jak zwiększone stężenie immunoglobuliny G czy dodatnie autoprzeciwciała, mogą przetrwać po-

TABELA 2. Częstość nawrotów AIH oraz rodzaj stosowanej immunosupresji

Autor/czasopismo/rok	Liczba przypadków	Stosowane leczenie immunosupresyjne	Liczba/procent nawrotów
Reich i wsp./Hepatology/2000 [7]	24	takrolimus	6/25%
Molmenti i wsp./Liver Transpl/2002 [8]	55	14 takrolimus, 43 cyklosporyna	11/20%
Cattan i wsp./Transplant Int/2002 [41]	16	cyklosporyna	0/0%
Yusoff i wsp./J Gastroenterol Hepatol/2002 [42]	12	nieznane	2/16,6%
Duclos-Vallee i wsp./Gut/2003 [44]	17	cyklosporyna	7/41%*
Vogel i wsp./Clin Transplant/2004 [45]	28	8 takrolimus, 19 cyklosporyna	9/32%
Montano-Loza i wsp./Liver Transpl/2009 [43]	46		11/24%
Gautam i wsp./Liver Transpl/2006 [6]	systematyczny przegląd 13 artykułów		22%

**U 4 pacjentów rozpoznanie ustalono po wykonaniu protokolarnej biopsji 10 lat po przeszczepieniu.*

mimo transplantacji. Poza powyższymi do rozpoznania nawrotu konieczne jest wykazanie stałego wzrostu aktywności aminotransferaz, zmian histologicznych o typie martwicy kęsowej oraz wykluczenie innych przyczyn dysfunkcji graftu, takich jak ostre i przewlekłe odrzucanie czy zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C. Często stwierdza się tzw. zależność od stosowania steroidów, tzn. wystąpienie objawów AIH przy zmniejszaniu ich dawki bądź odstawieniu (tab. 3).

Pozostaje pytanie, czy istnieją czynniki ryzyka nawrotu AIH i jakie. Ayata i wsp. w 2000 r. wykazali, że jedynym bezsprzecznym czynnikiem ryzyka nawrotu tej choroby jest występowanie nasilonego zapalenia przed transplantacją [10]. W systematycznym przeglądzie piśmiennictwa nie potwierdzono roli dodatniego haplotypu HLA-DR3 u biorcy przy ujemnym HLA-DR3 u dawcy oraz nie stwierdzono różnicy w nawrotach w zależności od częstości występowania, nasilenia i rodzaju leczenia ostrych epizodów odrzucania komórkowego, długości trwania choroby przed transplantacją wątroby oraz niezgodności płci dawcy i biorcy.

U znacznej liczby pacjentów z rozpoznaniem AIH stwierdzono utrzymywanie się dodatnich przeciwciał przeciwtkankowych po transplantacji wątroby. Ratziu i wsp. wykazali je u 77% pacjentów [11]. We wczesnym okresie po transplantacji obserwowali oni występowanie przeciwciał przeciwtkankowych o tym samym typie, ale o niższym mianie, jednak w dalszym okresie po transplantacji miana te wzrastały. Przeciwciała utrzymywały się również u pacjentów bez nawrotu AIH i nie stwierdzono zależności między utrzymywaniem się dodatnich przeciwciał, dysfunkcją wątroby i przeżyciem przeszczepu.

W systematycznym przeglądzie piśmiennictwa nie znaleziono znamiennej statystycznie różnicy w częstości nawrotu AIH w zależności od rodzaju stosowanego inhibitora kalcyneuryny, chociaż nieco częściej obserwowano nawrót choroby u pacjentów leczonych takrolimusem w porównaniu z leczonymi cyklosporyną (22% *vs* 31%). Nie stwierdzono różnic w stosowanej steroidoterapii przed transplantacją między pacjentami, u których doszło do nawrotu lub nie. Wydaje się jednak, że nie można wykluczyć tezy o wpływie niedostatecznej (mniejszej niż optymalna) immunosupresji po przeszczepieniu na nawrót AIH. Niektórzy autorzy ostrzegają przed całkowitym odstawieniem steroidów, wiążąc z nim wystąpienie nawrotu [12].

Ciekawego spostrzeżenia dokonał Reich i wsp. – nie stwierdzili oni nawrotów u pacjentów, którzy mieli wykonaną transplantację z powodu piorunującego przebiegu AIH [7].

Wiadomo, że zmiany histologiczne typowe dla nawrotu AIH, spotykane w biopsjach protokolarnych, mogą znacznie wyprzedzić objawy kliniczne i są obserwowane u pacjentów z prawidłową aktywnością aminotransferaz [13].

TABELA 3. Kryteria rozpoznania nawrotu AIH

autoimmunizacyjne zapalenie wątroby jako przyczyna transplantacji
poziom autoprzeciwciał w znaczącym mianie (> 1 : 40)
stały wzrost stężenia aminotransferaz (> 2-krotnie powyżej normy)
zwiększone stężenie immunoglobulin (IgG)
zmiany histologiczne o typie nacieków limfoplazmocytarnych w przestrzeniach wrotnych i okołowrotnych, martwicy kęsowej i obecności mostków włóknistych
zależność od steroidów
wykluczenie innych przyczyn dysfunkcji przeszczepu, takich jak odrzucanie i przewlekłe zakażenie HCV

Badacze z Mayo Clinic po zastosowaniu w immunosupresji dużych dawek azatiopryny (100 mg/dobę) w ciągu 3,3 roku nie stwierdzili żadnego przypadku nawrotu AIH wśród 23 opisanych pacjentów. U wszystkich nastąpiła normalizacja stężenia gammaglobulin i zanik przeciwciał przeciwtkankowych w pierwszym roku po transplantacji [14].

W pojedynczych pracach opisano, że u pacjentów, u których steroidy włączano dopiero po transplantacji, częściej dochodziło do dysfunkcji przeszczepu i konieczności ponownej transplantacji.

Jakie w związku z tym może być optymalne postępowanie? Przed transplantacją z powodu AIH należy stosować skojarzone leczenie steroidami i azatiopryną, a przy braku efektów włączyć cyklosporynę, aby zahamować aktywny proces zapalenia. Trójlekowa immunosupresja po transplantacji powinna być oparta na steroidach z bardzo powolnym zmniejszaniem ich dawki oraz inhibitorze kalcyneuryny z dodatkiem mykofenolanu mofetylu lub azatiopryny. W razie nawrotu AIH powinno się stosować pełne dawki steroidów, a przy braku poprawy sugeruje się zamianę inhibitora kalcyneuryny lub wprowadzenie rapamycyny i zamianę mykofenolanu mofetylu na azatioprynę [15–17].

Po normalizacji parametrów laboratoryjnych można podjąć bardzo ostrożną próbę zmniejszania stosowanej immunosupresji do najmniejszej tolerowanej. U pacjentów z AIH zasadne wydaje się regularne wykonywanie protokolarnych biopsji wątroby, początkowo co 12 miesięcy, a następnie co 3 lata [18]. W przyszłości prawdopodobnie będzie możliwa odbudowa tolerancji immunologicznej na własne antygeny.

PIERWOTNA ŻÓŁCIOWA MARSKOŚĆ WĄTROBY

Pierwszy przypadek nawrotu PBC (rPBC) w przeszczepionej wątrobie został opisany w 1982 r. przez Neubergera i wsp. [19]. Częstość nawrotów w zależności od ośrodka wynosi 10–35%. Gautam i wsp. na

TABELA 4. Kryteria rozpoznania nawrotu PBC

transplantacja z powodu PBC
charakterystyczne zmiany histologiczne: zmiany zapalne z niszczeniem przewodzików żółciowych, aż do ich zaniku (*floris ductal lesions* – FDL) z reakcją ziarniniakową i/lub intensywny limfocytarny naciek zapalny w przestrzeniach bramnych z niszczeniem przewodzików
występowanie dodatnich przeciwciał AMA
zwiększone stężenie IgM
wykluczenie innych przyczyn uszkodzenia graftu (AR/ChR, GvHD, tzw. problemów żółciowych)

AR (acute rejection) – ostre odrzucanie, ChR (chronic rejection) – przewlekle odrzucanie, GvHD (graft versus host disease) – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi.

podstawie przeglądu prac wyliczyli częstość rPBC na 13% w okresie 46,5 miesiąca od transplantacji [6]. W dwóch publikacjach autorzy nie stwierdzili nawrotu PBC [20, 21]. Kryteria rozpoznania to przede wszystkim charakterystyczne zmiany histologiczne w wątrobie przy stwierdzeniu dodatnich przeciwciał AMA, zwiększonego stężenia IgM i po wykluczeniu innych przyczyn uszkodzenia przeszczepu, takich jak ostre i przewlekłe odrzucanie, choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, a także tzw. problemów żółciowych u pacjenta, u którego transplantację wykonano z powodu PBC (tab. 4).

Histopatologicznie potwierdzony nawrót PBC może nastąpić przy prawidłowych wynikach prób wątrobowych i braku objawów klinicznych. Nie stwierdzono związku między liczbą niezgodnych antygenów HLA a nawrotem PBC, poza jedną pracą z 2007 r. [22]. Kontrowersyjne pozostają takie czynniki ryzyka nawrotu PBC, jak starszy wiek dawcy i młodszy biorcy oraz dłuższy czas zimnego i ciepłego niedokrwienia.

Neuberger i wsp. w 2004 r. wykazali wcześniejszy nawrót PBC u pacjentów leczonych takrolimusem w porównaniu z pacjentami leczonymi cyklosporyną, a różnice były znamienne statystycznie (62 *vs* 123 miesiące, $p < 0{,}001$) [23]. Takich zależności nie potwierdziły jednak inne badania. Levitsky i wsp. [24] oraz Sanchez i wsp. [25] w 2003 r. nie stwierdzili różnic między grupami pacjentów leczonych różnymi schematami immunosupresyjnymi. Również Gautam i wsp. w systematycznej analizie nie wykazali znamienności statystycznej różnic w zależności od rodzaju immunosupresji [6]. W tym samym roku Khettry i wsp. u pacjentów, u których stosowali immunosupresję opartą na cyklosporynie z azatiopryną, nie stwierdzili żadnego przypadku nawrotu PBC [26]. Tak więc problem doboru optymalnego leczenia supresyjnego u pacjentów z PBC po transplantacji wydaje się nadal otwarty. Większość klinicystów skłania się jednak do tezy, że jeśli dojdzie już do nawrotu PBC w przeszczepionej wątrobie, leczeniem z wyboru powinno być stosowanie steroidów oraz cyklosporyny z azatiopryną. Pacjenci z nawrotem PBC powinni ponadto otrzymywać kwas ursodezoksycholowy (UDCA). W 2007 r. w „Liver Transplantation" ukazała się praca porównująca dwie grupy pacjentów z nawrotem PBC w zależności od leczenia UDCA [27]. Stwierdzono, że wśród osób stosujących UDCA wyższy był odsetek chorych, którzy znormalizowali badania biochemiczne (średnio w okresie 36 miesięcy). Według większości badaczy nawrót PBC nie wpływa na długość przeżycia zarówno przeszczepu, jak i biorcy.

TABELA 5. Kryteria rozpoznania nawrotu PSC

transplantacja w powodu PSC
wielopoziomowe, nieregularne poszerzenia i zwężenia dróg żółciowych (poza miejscem zespolenia) występujące powyżej 90 dni od transplantacji
charakterystyczne zmiany histologiczne w przypadku zajęcia małych przewodzików żółciowych o typie „cebulowatego" włóknienia przewodów żółciowych (*onion skin type*)
wykluczenie innych przyczyn powodujących „problemy żółciowe" – zwężenia zespolenia, uszkodzenie niedokrwienne, zakrzep lub zwężenia HA, ChR
badania laboratoryjne potwierdzające występowanie cholestazy

HA (hepatic artery) – tętnice wątrobowe, ChR (chronic rejection) – przewlekłe odrzucanie.

PIERWOTNE STWARDNIAJĄCE ZAPALENIE DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Pierwszy nawrót PSC (rPSC) został opisany przez Leruta i wsp. w 1988 r. [28]. Częstość nawrotów tej choroby wynosi 10–37%, a w systematycznym opracowaniu Gautama i wsp. średnio 17% w okresie od 6 miesięcy do 5 lat od transplantacji. Według niektórych autorów ryzyko nawrotu PSC wzrasta do 60% po 5 latach od przeszczepienia [6].

Do kryteriów rozpoznania rPSC należą: występowanie wielopoziomowych, nieregularnych poszerzeń i zwężeń dróg żółciowych (poza miejscem zespolenia), występujących powyżej 90 dni od przeszczepienia z powodu PSC, charakterystyczne zmiany histologiczne, wyniki badań laboratoryjnych potwierdzające występowanie cholestazy – po wykluczeniu innych przyczyn „problemów żółciowych", takich jak zwężenia zespolenia, uszkodzenie niedokrwienne, zakrzep lub zwężenia tętnicy wątrobowej i przewlekłe odrzucanie (tab. 5).

W systematycznym przeglądzie piśmiennictwa nie stwierdzono związku nawrotu PSC z takimi czynnikami ryzyka, jak: pozostawienie własnego jelita grubego, występowanie raka jelita grubego w wywiadzie, zakażenia wirusem cytomegalii [6]. Ze względu na sprzeczne doniesienia nie ustosunkowano się do innych wymienianych czynników ryzyka nawrotu PSC, takich jak steroidooporne odrzucanie, stosowanie OKT3,

niezgodność w grupach ABO między dawcą i biorcą, niezgodność płci między dawcą i biorcą, starszy wiek i płeć męska biorcy oraz stosowanie steroidów z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego powyżej 3 miesięcy po transplantacji.

U pacjentów z PSC stwierdza się 75–85-procentowe ryzyko zachorowania na zapalną chorobę jelit, przy czym najczęściej, bo w 70–80%, będzie to wrzodziejące zapalenie jelit, rzadziej (w 2–7,5% przypadków) choroba Leśniowskiego-Crohna. Odsetek pacjentów z zapalną chorobą jelit, u których pojawi się PSC, sięga do 7% [3]. U pacjentów z PSC zapalenie jelit *de novo* do roku od transplantacji wątroby wystąpi u 6% biorców, a po 5 latach u 30%. Dlatego też zasadne wydaje się pytanie, czy kolektomia wpływa na częstość nawrotów PSC. Alabraba i wsp. w 2009 r. wykazali dłuższe przeżycie bez nawrotu u pacjentów, u których wykonano kolektomię przed operacją lub w trakcie operacji przeszczepienia wątroby [29].

Większość autorów rekomenduje zastosowanie u pacjentów z nawrotem PSC immunosupresji opartej na schematach bez steroidów oraz UDCA. Do dyskusji pozostaje kwestia, czy u pacjentów z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelit należy wykonać kolektomię przed transplantacją.

SPECYFIKA CHORÓB AUTOIMMUNIZACYJNYCH U DZIECI

Nie opisano dotychczas występowania przypadków PBC w materiale pediatrycznym. U dzieci choroby autoimmunizacyjne są nieco rzadszym wskazaniem do transplantacji niż u osób dorosłych. W materiale własnym zarówno AIH, jak i PSC stanowiły po 4,3% przypadków przeszczepień [30]. U dzieci znacznie częściej niż u osób dorosłych występują zespoły nakładania AIH/PSC. Mieli-Vergani i Vergani z King's College zaproponowali wyodrębnienie jednostki chorobowej o nazwie autoimmunizacyjne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (*autoimmune sclerosing cholangitis* – ASC), łączącej cechy PSC i AIH, często współwystępującej z chorobą zapalną jelit (*inflammatory bowel diseases* – IBD) [31]. Mimo typowego obrazu klinicznego i histopatologicznego u części dzieci z AIH stwierdza się prawidłowe stężenie IgG (15% w AIH typu 1 i 25% z AIH typu 2). U blisko 20% pacjentów występuje inna choroba autoimmunizacyjna (zapalenie tarczycy, bielactwo, cukrzyca, IBD, zespół nerczycowy), a 40% ma dodatni wywiad rodzinny. U 10% pacjentów pediatrycznych z AIH rozpoznanie ustala się po wystąpieniu objawów dekompensacji lub rozwoju nadciśnienia wrotnego. Częściej niż u osób dorosłych dochodzi też do ostrej niewydolności wątroby z encefalopatią. Około 10–20% dzieci z AIH wymaga kwalifikowania do transplantacji wątroby, z częstością nawrotów szacowaną na ok. 20%. Niestety nawroty w przypadku zespołów nakładania są jeszcze częstsze – nawet do 70% [2].

FENOMEN AUTOIMMUNIZACYJNEGO ZAPALENIA WĄTROBY *DE NOVO*

Po raz pierwszy przypadki AIH u dzieci poddanych transplantacji z powodu atrezji dróg żółciowych opisał zespół badaczy z King's College w 1998 r. [32]. Przedstawili oni 7 spośród 180 pediatrycznych biorców przeszczepu (4%), u których w ciągu 5 lat obserwacji wystąpiła dysfunkcja graftu z obrazem typowym dla klasycznego AIH. Kryteria rozpoznania to podwyższona aktywność aminotransferaz i zwiększone stężenie IgG, dodatnie autoprzeciwciała (ASMA, ANA, LKM, AMA), typowe zmiany w biopsji wątroby oraz pozytywna odpowiedź na leczenie (prednizon 2 mg/kg m.c., azatiopryna 1,5–2 mg/kg m.c.). Wkrótce ukazały się opisy dotyczące tego zjawiska również u dorosłych biorców, jednak jest ono u nich rzadsze niż u dzieci [33, 34].

Jeszcze zanim po raz pierwszy opisano fenomen AIH *de novo*, zwracano uwagę na częste występowanie dodatnich przeciwciał przeciwtkanowych u biorców przeszczepów unaczynionych, głównie wątroby [11]. Częstość występowania dodatnich przeciwciał koreluje z długością okresu, który upłynął od transplantacji, i może wynosić ponad 50% u biorców w okresie odległym, tj. powyżej 3 lat. Jednak tylko u niewielkiego procenta (nieco powyżej 12) z nich rozwinie się AIH *de novo* [35].

Patogeneza wystąpienia AIH *de novo* po transplantacji wątroby nie jest do końca poznana. Podkreśla się możliwy mechanizm mimikry molekularnej z autoantygenami powstałymi w trakcie zakażenia takimi wirusami, jak CMV, EBV czy parwowirus [36]. Wynikiem takiej infekcji byłaby indukcja limfocytów, które następnie rozpoznają epitopy patogenu oraz własne, prezentowane przez układy zgodności tkankowej MHC klasy I i II. Możliwe są jednak inne mechanizmy „załamania tolerancji immunologicznej" wobec antygenów.

Miyagawa-Hayashino i wsp. wykazali, że u 69% pacjentów z AIH *de novo* wystąpił co najmniej jeden epizod ostrego odrzucania [37]. Wśród innych czynników ryzyka wymienia się: dodatni antygen HLA-DR3 i HLA-DR4 (dawca lub biorca), żeńską płeć dawcy, narząd od starszego dawcy, zależność od steroidów, immunosupresję takrolimusem.

W leczeniu AIH *de novo* podkreśla się rolę steroidów. Salcedo i wsp. stwierdzili rozwój marskości wątroby i konieczność ponownej transplantacji u pacjentów, którzy nie byli leczeni tymi lekami [34].

PODSUMOWANIE

Pacjenci z chorobami autoimmunizacyjnymi wątroby stanowią ok. 24% biorców, a ich 5-letnie przeżycie jest bardzo dobre i wynosi 85%. Nawrót choroby jest częsty i wynosi średnio: 18% dla PBC, 11% dla PSC i 22% dla AIH. W leczeniu nawrotu, zwłaszcza PBC i AIH, poza inhibitorami kalcyneuryny, powinno się stosować duże dawki steroidów oraz azatioprynę lub mykofenolan mofetylu. U pacjentów po transplantacji wątroby należy raz na rok oznaczyć przeciwciała przeciwtkankowe. U biorców przeszczepu z wyjściową chorobą autoimmunizacyjną trzeba rozważyć wykonywanie protokolarnych biopsji wątroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Duclos-Vallee JC, Sebagh M. Recurrence of autoimmune disease, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis, and autoimmune hepatitis after liver transplantation. Liver Transpl 2009; 15: S25-34.
2. Liberal R, Zen Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Liver transplantation and autoimmune liver disease. Liver Transpl 2013; 19: 1065-77.
3. Mottershead M, Neuberger J. Transplantation in autoimmune liver diseases. World J Gastroenterol 2008; 14: 3388-95.
4. El-Masry M, Gilbert CP, Saab S. Recurrence of non-viral disease after orthotopic liver transplantation. Liver Int 2011; 31: 291-302
5. Futagawa Y, Terasaki PI. An analysis of the OPTN/UNOS Liver Transplant Registry. Clin Transpl 2004; 354: 315-29.
6. Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. Liver Transpl 2006; 12: 1813-24.
7. Reich DJ, Fiel I, Guarrera JV, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis. Hepatology 2000; 32: 693-700.
8. Molmenti EP, Netto GJ, Murray NG, et al. Incidence and recurrence of autoimmune/alloimmune hepatitis in liver transplant recipients. Liver Transpl 2002; 8: 519-26.
9. Neuberger J, Portman B, Calne R, Williams R. Recurrence of autoimmune chronic active hepatitis following orthotopic liver grafting. Transplantation 1984; 37: 363-5.
10. Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a long-term pathologic study. Hepatology 2000; 32: 185-92.
11. Ratziu V, Samuel D, Sebagh M, et al. Long-term follow-up after liver transplantation for autoimmune hepatitis: evidence of recurrence of primary disease. J Hepatol 1999; 30: 131-41.
12. Czaja AJ. The immunoreactive propensity of autoimmune hepatitis: is it corticosteroid-dependent after liver transplantation? Liver Transpl Surg 1999; 17: 311-5.
13. Row IA, Webb K, Gunson BK, et al. The impact of disease recurrence on graft survival following liver transplantation: a single center experience. Transplant Int 2008; 21: 459-65.
14. Sanchez-Urdazpal L, Czaja AJ, Van Hoek B, et al. Prognostic features and role of liver transplantation in sever corticosteroid-treated autoimmune chronic active hepatitis. Hepatology 1991; 15: 215-21.
15. Schreuder TC, Hubscher SG, Neuberger J. Autoimmune liver disease and recurrence after orthotopic liver transplantation: what have we learned so far? Transp Int 2009; 22: 144-52.
16. Hurtova M, Duclos-Vallee JC, Johanet C, et al. Successful tacrolimus therapy for severe recurrence of type 1 autoimmune hepatitis in a graft recipient. Liver Transpl 2001; 7: 556-8.
17. Kerkar N, Dugan C, Rumbo C, et al. Rapamycin successfully treats post-transplant autoimmune hepatitis. Am J Transplant 2005; 5: 1085-9.
18. Mucha K, Foroncewicz B. Nawrót autoimmunologicznego zapalenia wątroby i pierwotnej marskości żółciowej po przeszczepieniu wątroby. W: Nawrót choroby podstawowej po przeszczepieniu narządów. Pączek L, Mucha K, Foroncewicz B (red.). Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2010; 137-51.
19. Neuberger J, Portmann B, Macdougall BR, et al. Recurrenece of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. N Engl J Med 1982; 306: 1-4.
20. Gouw AS, Haagsma EB, Manns M, et al. Is there recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation? A clinicopathologic study in long-term survivors. J Hepatol 1994; 20: 500-7.
21. Demetris AJ, Markus BH, Esquivel C, et al. Pathologic analysis of liver transplantation for primary biliary cirrhosis. Hepatology 1988; 8: 939-47.
22. Morioka D, Egawa H, Kasahara M, et al. Impact of human leukocyte antygen mismatching on outcomes of living donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis. Liver Transpl 2007; 13: 80-90.
23. Neuberger J, Gunson B, Hubscher S, et al. Immunosuppression affects the rate of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. Liver Transpl 2004; 10: 488-91.
24. Levitsky J, Hart J, Cohen SM, et al. The effect of immunosuppressive regimens on the recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. Liver Transpl 2003; 9: 733-6.
25. Sanchez EQ, Levy MF, Goldstein RM, et al. The changing clinical presentation of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. Transplantation 2003; 76: 1583-8.
26. Khettry U, Keaveny A, Goldar-Najafin A, et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a long-term clinicopathologic study. Hum Pathol 2003; 34: 1127-36.
27. Charatcharoenwitthaya P, Pimentel S, Talwalkar JA. Long-term survival and impact of ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. Liver Transpl 2007; 13: 1236-45.
28. Lerut J, Demetris AJ, Stieber AC, et al. Intrahepatic bile duct strictures after human orthotopic liver transplantation. Recurrence of primary sclerosing cholangitis or unusual presentation of allograft rejection. Transpl Int 1988; 1: 127-30.
29. Alabraba E, Nightingale P, Gunson B, et al. A re-evaluation of the risk factors for the recurrence of primary sclerosing cholangitis in liver allografts. Liver Transpl 2009; 15: 330-40.
30. Pawlak J, Pawłowska J. Transplantacje wątroby: analiza biorców w ośrodku pediatrycznym i dla dorosłych. Med Sci Rev 2002; 2: 135-8.
31. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in children: what is different from adult AIH? Semin Liver Dis 2009; 29: 297-306.
32. Kerkar N, Hadzic N, Davies ET, et al. De-novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. Lancet 1998; 351: 409-13.
33. Heneghan MA, Portman BC, Norris SM, et al. Graft dysfunction mimicking autoimmune hepatitis following liver transplantation in adults. Hepatology 2001; 34: 464-70.
34. Salcedo M, Vaquero J, Banares R, et al. Response to steroids in de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. Hepatology 2002; 35: 349-56.
35. Mieli-Vergani G, Vergani D. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. J Hepatol 2004; 40: 3-7.

36. Bogdanos DP, Choudhuri K, Vergani D. Molecular mimicry and autoimmune liver disease: virtuos intentions, malign consequences. Liver 2001; 21: 225-32.
37. Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Egawa H, et al. Outcome and risk factors of de novo autoimmune hepatitis in living-donor liver transplantation. Transplantation 2004; 78: 128-35.
38. Garcia CE, Garcia RF, Gunson B, et al. Analysis of marginal donor parameters in liver transplantation for primary biliary cirrhosis. Exp Clin Transplant 2004; 2: 183-8.
39. Vera A, Moledina S, Gunson B, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis of liver allograft. Lancet 2002; 360: 1943-4.
40. Futagawa Y, Terasaki P. An analysis of the OPTN/UNOS Liver Transplant Registry. Clin Transpl 2004; 315-29.
41. Cattan P, Berney T, Conti F, et al. Outcome of orthotopic liver transplantation in autoimmune hepatitis according to subtypes. Transpl Int 2002; 15: 34-8.
42. Yusoff IF, House AK, De Boer WB, et al. Disease recurrence after liver transplantation in Western Australia. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17: 203-7.
43. Montana-Loza AJ, Mason AL, Ma M, et al. Risk factors for recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. Liver Transpl 2009; 15: 1254-61.
44. Duclos-Vallee JC, Sebagh M, Rifai K, et al. A 10 year follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence. Gut 2003; 52: 893-7.
45. Vogel A, Heinrich E, Bahr MJ, et al. Long-term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis. Clin Transplant 2004; 18: 62-9.

 DOI: 10.5114/hepatologia.2015.51792

PRACA POGLĄDOWA

Antybiotyki w marskości wątroby

Antibiotics in liver cirrhosis

Damian Piotrowski
Anna Boroń-Kaczmarska

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice
ADRES DO KORESPONDENCJI: Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Al. Legionów 49, 41-902 Bytom

STRESZCZENIE

Zakażenia u chorych z marskością wątroby stanowią częstszy problem niż w populacji ogólnej. Ich przebieg dodatkowo wiąże się z wyższą śmiertelnością. Rozrost bakteryjny w jelicie cienkim, zwolnienie perystaltyki oraz zwiększenie przepuszczalności jelit sprzyjają translokacji bakteryjnej, czego efektem jest rozwój zakażeń. Celem artykułu jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy w zakresie epidemiologii powikłań infekcyjnych w przebiegu marskości wątroby oraz sugerowanej antybiotykoterapii. Poza wyszukaniem danych epidemiologicznych dotyczących występowania poszczególnych zakażeń w przebiegu marskości wątroby, opisano cele i wskazania do profilaktyki antybiotykowej w przebiegu marskości wątroby (profilaktyka wtórna samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej, krwawienia z przewodu pokarmowego, małe stężenie białka w płynie puchlinowym, encefalopatia wątrobowa). Dodatkowo podsumowano aktualne zalecenia dotyczące leczenia zakażeń w przebiegu marskości wątroby, zwracając szczególną uwagę na posocznicę, samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej, zakażenia dróg moczowych oraz zapalenie płuc.

SŁOWA KLUCZOWE: antybiotyki, marskość wątroby, zakażenia, profilaktyka, leczenie.

ABSTRACT

The infections are the common problem among patients with liver cirrhosis, and they occur more often in cirrhotic patients than in general population. The infections are associated with higher mortality. The intestinal bacterial overgrowth, decreased bowel motility, and increased intestine permeability promote bacterial translocation, which is the reason of infections development. The aim of this article is to present the current state of knowledge of the epidemiologic data concerning the infectious complications in the course of liver cirrhosis, and suggested antibacterial treatment. In addition of presented epidemiologic data regarding the incidence of infection in cirrhotic patients, there are also described the aims and indications for antimicrobial prophylaxis in liver cirrhosis (regarding the secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis, gastrointestinal haemorrhage, in the course of decreased protein concentration in the ascites fluid, and prophylaxis of hepatic encephalopathy). Additionally, it has been summarized the current knowledge state concerning the recommendations for the treatment of infections in the course of liver cirrhosis, paying attention to sepsis, spontaneous bacterial peritonitis, urinary tract infections, and pneumonia.

KEY WORDS: antibiotics, liver cirrhosis, infections, prophylaxis, treatment.

WSTĘP

Przewód pokarmowy człowieka jest największą powierzchnią pokrytą nabłonkiem. Jest on wystawiony na kontakt z wieloma mikroorganizmami, m.in. bakteriami jelitowymi, grzybami, wirusami i pierwotniakami. Endogenna flora jelitowa stanowi ekosystem, który odpowiada za syntezę witamin, degradację kwasów żółciowych, trawienie, a wraz ze śluzówką jelita tworzy barierę dla patogenów. Gdy dochodzi do dysproporcji pomiędzy florą jelitową a mechanizmami obronnymi żywiciela, możliwe są infekcyjne powikłania wynikające głównie z translokacji bakterii poza światło jelit. Ponieważ istnieje powiązanie pomiędzy jelitami a wątrobą, jej funkcja może ulec upośledzeniu ze względu na negatywny wpływ flory jelitowej. Niniejszy artykuł

stanowi próbę podsumowania obecnego stanu wiedzy dotyczącej wpływu flory bakteryjnej na funkcję wątroby oraz skuteczności profilaktyki antybiotykowej w przypadku istnienia choroby wątroby i jej powikłań.

DANE ŹRÓDŁOWE

W celu pozyskania informacji korzystano z baz danych (PubMed, Embase, Web of Science), wyszukując m.in.: „prophylaxis AND liver cirrhosis", „liver cirrhosis AND SBP", „liver cirrhosis AND infections AND antibiotics", „liver cirrhosis AND pneumonia", „liver cirrhosis AND urinary tract infection" oraz „SBP prophylaxis".

WPŁYW BAKTERII JELITOWYCH NA CHOROBY WĄTROBY

Równowaga pomiędzy organizmem człowieka a florą jelitową odgrywa ważną rolę, gdyż bakterie jelitowe biorą udział w utrzymaniu zdrowia, m.in. przez syntezę witamin, udział w trawieniu czy wydzielanie aktywnych metabolitów, które mogą mieć wpływ na metabolizm człowieka [1, 2]. Gdy dochodzi do zachwiania równowagi pomiędzy bakteriami a żywicielem, np. przy rozroście bakterii jelitowych, możliwy staje się udział flory jelitowej w nasileniu chorób wątroby. O ile etiologia nadmiernego rozrostu flory jelitowej nie jest poznana, o tyle istnieją dowody na wpływ metabolitów alkoholu i uwalnianych cytokin prozapalnych na rozrost flory jelitowej [3–7]. Podobnie na niekorzystny rozrost flory jelitowej może wpływać wzrost pH soku żołądkowego, zwolnienie perystaltyki jelit, niedobór żółci, a także obecność nadciśnienia wrotnego [6, 8–12]. Gdy poza rozrostem bakteryjnym dochodzi do osłabienia bariery jelitowej, możliwa jest translokacja bakterii ze światła przewodu pokarmowego przez jego ścianę do krążenia wrotnego [13]. Zjawisko to stanowi podstawę do progresji choroby wątroby i pojawienia się powikłań hepatologicznych. Już pod koniec ubiegłego wieku Chang i wsp. [8] obserwowali większe ryzyko rozwoju samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej w przebiegu marskości wątroby w grupie osób z obecnym rozrostem bakterii w jelicie cienkim w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową florą bakteryjną. Zależność ta jest dwukierunkowa, stwierdzono również [14, 15], że zmniejszenie liczebności bakterii jelitowych, uzyskane poprzez stosowanie antybiotyków, poprawiało funkcję wątroby, wpływało na ustępowanie objawów jej dekompensacji, a także zmniejszało ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych.

Warto także wspomnieć o wpływie alkoholu, który jest częstą używką wśród chorych z marskością wątroby, na florę bakteryjną. Etanol z jednej strony pobudza wzrost bakterii Gram-ujemnych, co wpływa na zwiększenie syntezy toksyn bakteryjnych, z drugiej zawarta w bakteriach dehydrogenaza alkoholowa metabolizuje etanol do acetaldehydu, którego jednym z działań jest zwiększenie przepuszczalności nabłonka jelit. Połączenie tych dwóch działań skutkuje zwiększonym przenikaniem endotoksyn do krążenia wrotnego [7].

Liczne badania wykazały, że skład flory bakteryjnej jelit jest zmieniony u chorych z marskością wątroby. Chen i wsp. [16] stwierdzili, że ta grupa chorych charakteryzuje się zmniejszoną liczebnością *Bacteroides* i *Lachnospiraceae*, natomiast zwiększoną *Fusobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Veillonellaceae* i *Streptococcaceae*. Należy także podkreślić, że *Escherichia coli* jako przedstawiciel rodziny *Enterobacteriaceae* jest najczęstszym drobnoustrojem odpowiedzialnym za bakteriemię i samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej.

POWIKŁANIA BAKTERYJNE W MARSKOŚCI WĄTROBY

Większość badań przeprowadzonych u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby wskazuje na trzy główne czynniki, które wpływają na translokację bakteryjną: rozrost bakterii jelitowych, zwiększona przepuszczalność nabłonka jelit oraz nieadekwatna odporność [17]. Bakterie odpowiedzialne za zakażenia w przebiegu chorób wątroby są tymi samymi, które kolonizują światło jelita. W patomechanizmie tych zmian najważniejsze są: stres oksydacyjny, zmiana funkcji mitochondriów enterocytów, zmiana strukturalna ściany jelita i osłabienie bariery śluzowej z powodu niedoboru żółci, IgA i peptydów przeciwbakteryjnych.

Uważa się także, że translokacja bakteryjna jest istotnym czynnikiem patogenetycznym postępu włóknienia i zapalenia wątroby [15, 18, 19]. Wydaje się, że mechanizm ten zapoczątkowuje lipopolisacharyd (LPS), który łączy się z białkiem wiążącym LPS (LBP), a kompleks ten jest wychwytywany przez receptor CD14 na komórkach Kupfera. Sygnał po aktywacji jest przenoszony do wnętrza komórek Kupfera przez receptory Toll-podobne (*Toll-like receptors*). Aktywuje on liczne geny i w konsekwencji nasila odpowiedź zapalną, m.in. pobudzając komórki gwiaździste, co prowadzi do dalszego postępu włóknienia wątroby [17].

EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻEŃ W PRZEBIEGU MARSKOŚCI WĄTROBY

Częstość występowania zakażeń u hospitalizowanych pacjentów z marskością wątroby – przy przyjęciu do szpitala lub rozwijających się podczas hospitalizacji – wynosi 25–35%, a więc jest 4–5 razy większa niż w populacji ogólnej [20, 21]. Baijal i wsp. [22] przeanalizowali przypadki 420 pacjentów z marskością wątroby w kierunku występowania zakażeń. Stwierdzili je

u 37,5% pacjentów hospitalizowanych i u 8% chorych leczonych ambulatoryjnie. Częstość występowania infekcji u tych chorych wynosiła średnio 25%. Postaci kliniczne zakażeń bakteryjnych u chorych z marskością wątroby to samoistne bakteryjne zapalnie otrzewnej (31%) oraz infekcje dróg moczowych (23%), rzadziej rozpoznawano zapalenie płuc i tkanki podskórnej (po 11%), zakażenia przewodu pokarmowego i gruźlicę (po 5%), zakażenia skóry (4%), septyczne zapalenie stawów (3%), zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (2%) i zapalenie osierdzia (1%).

Fernandez i wsp. [23] stwierdzili, że w Europie częstość występowania infekcji u pacjentów przyjmowanych na oddział z powodu marskości wątroby wynosi 32%. Ocena dotyczyła 405 pacjentów obserwowanych przez 2 lata. Ponieważ część chorych była hospitalizowana więcej niż jeden raz, ogółem oceniano 507 hospitalizacji. Podobnie jak w przypadku badań indyjskich, najczęstszymi infekcjami były samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej (24%) oraz infekcje dróg moczowych (19%), następnie zapalenie płuc (14%), bakteriemia związana z inwazyjnymi procedurami terapeutycznymi i zakażenia odcewnikowe (8%) oraz samoistna bakteriemia (5%).

Nieco odmienne wyniki uzyskali Hung i wsp. [24], którzy badali grupę 4576 chorych z marskością wątroby. Częstość występowania zakażeń wynosiła 28,2%, a prawie u połowy pacjentów manifestacją kliniczną było samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej (49,8%), następnie infekcje dróg moczowych (11,7%) oraz zapalenie płuc (7,7%). Najwyższa śmiertelność dotyczyła chorych z zapaleniem płuc (32% w ciągu 30 dni i 51% w ciągu 90 dni). Tak wysokich odsetków nie obserwowano w przypadku innych zakażeń, włącznie z posocznicą (śmiertelność 30-dniowa 25,5% i 90-dniowa 44,7%), samoistnym bakteryjnym zapaleniem otrzewnej (19,7% w ciągu 30 dni i 33,5% w ciągu 90 dni) czy zakażeniem dróg moczowych (14,6% w ciągu 30 dni i 31,8% w ciągu 90 dni).

Singal i wsp. [25] korzystali natomiast z bazy danych The Nationwide Inpatient Sample (NIS) w USA, gdzie w latach 1998–2007 uzyskano informacje o 74 2391 hospitalizacjach chorych z marskością wątroby. Zakażenie bakteryjne obserwowano u 23% badanych. Stwierdzono również tendencję do częstszego rozpoznawania zakażeń u chorych z marskością wątroby w poszczególnych latach – od 21% w 1998 r. do 25% w 2007 r. Najczęstszą infekcją bakteryjną współistniejącą z marskością wątroby było zakażenie dróg moczowych (11,2%), następnie zapalenie skóry i tkanki podskórnej (5,9%), posocznica (5,7%, w tym w 56% bez uchwytnego źródła), samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej (2%), infekcja wywołana przez *Clostridium difficile* (1,6%) oraz zapalenie płuc (1,4%).

Przedstawione powyżej przykłady analiz zakażeń w przebiegu marskości wątroby widocznie różnią się nie tylko obserwowaną częstością występowania infekcji, lecz także metodyką gromadzenia danych i wielkością próby. Pomimo tych różnic potwierdzają one problem częstszych infekcji bakteryjnych u chorych z marskością wątroby, a także zgodnie wskazują główne postacie kliniczne.

Kolejnym powikłaniem marskości wątroby, które nie jest bezpośrednio związane z obecnością bakterii poza światłem jelita, jest encefalopatia wątrobowa. Jest to złożony zespół objawów wynikający z hiperamonemii w przebiegu ostrej lub przewlekłej niewydolności wątroby, nadciśnienia wrotnego lub marskości wątroby. Z jednej strony problem encefalopatii wątrobowej jest stosunkowo częsty (dotyczy ok. 15% pacjentów z marskością wątroby i wodobrzuszem [26], a z drugiej – jego wystąpienie stwarza duże ryzyko zgonu pacjenta w ciągu roku – ponad 60% [27]). Hiperamonemia występuje w przypadku rozrostu flory bakteryjnej w świetle jelita, należy jednak dodatkowo uwzględnić możliwość uszkodzenia nerek w przebiegu marskości wątroby i obniżenia nerkowego klirensu mocznika, co będzie miało również wpływ na jego stężenie w osoczu oraz zasięg objawów występujących u chorego. Objawy encefalopatii wątrobowej mogą być niewielkie lub bardzo poważne – od splątania do śpiączki. Wynika to z mózgowego działania proobrzękowego mocznika, modulacji bariery krew–mózg oraz hamowania przewodnictwa [26, 28].

PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ BAKTERYJNYCH

Stosowanie antybiotykoterapii w leczeniu powikłań bakteryjnych nie budzi żadnych kontrowersji, jednak w przypadku profilaktyki antybiotykowej należy rozważyć dwa aspekty takiego działania. Cel ograniczenia rozrostu bakteryjnego poprzez zastosowanie antybiotyku wydaje się słuszny, należy jednak zwrócić uwagę na możliwość wyselekcjonowania szczepów bakterii opornych na podawany lek. Obecnie istnieje tylko kilka wskazań do profilaktyki antybiotykowej u chorych z marskością wątroby [29].

Pierwszą grupę stanowią chorzy hospitalizowani z powodu krwawienia żołądkowo-jelitowego. W przebiegu krwawienia i krótko po nim istnieje wysokie ryzyko (nawet 50%) rozwoju samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej. Ryzyko to jest największe w trakcie trwania krwawienia i przez tydzień od wystąpienia incydentu. W przypadku rozwoju zakażenia dochodzi dodatkowo do zaburzeń hemostazy i zwiększenia ciśnienia w żyle wrotnej, co może prowadzić do kolejnego epizodu krwawienia. W wielu przeprowadzonych badaniach wykazano korzyści wynikające z antybiotykoterapii w przypadku krwawienia z przewodu pokarmo-

wego u chorych z marskością wątroby. Zastosowanie antybiotyku (amoksycylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym, ceftriakson, cetazydym, cefotaksym, ciprofloksacyna, norfloksacyna, ofloksacyna) zmniejszało częstość występowania zakażeń do 10–20% w porównaniu z grupą kontrolną (45–60%) [30–36]. Należy podkreślić, że wraz ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia infekcji bakteryjnej obserwowano poprawę kontroli hemostatycznej, co skutkowało rzadszym ponownym krwawieniem, a całościowo przekładało się na zwiększenie odsetka chorych, którzy przeżyli incydent krwawienia z przewodu pokarmowego. W związku z powyższym zaleca się stosowanie profilaktyki antybiotykowej w tej grupie chorych. Lekiem pierwszego wyboru jest norfloksacyna w dawce 400 mg co 12 godzin. Nowsze badania u chorych z krwawieniem z przewodu pokarmowego przy współistniejącej ciężkiej niewydolności wątroby (definiowanej jako obecność przynajmniej dwóch spośród następujących objawów: wodobrzusze, ciężkie niedożywienie, żółtaczka lub encefalopatia) wykazały przewagę ceftriaksonu w dawce 1 g co 24 godziny w profilaktyce infekcji, samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej lub bakteriemii (odpowiednio 33% *vs* 11%, $p = 0{,}003$; 26% *vs* 11%, $p = 0{,}03$ oraz 12% *vs* 3%, $p = 0{,}03$) [37].

Kolejna grupa chorych, u których rozważenie profilaktyki antybiotykowej jest zasadne, to chorzy z małym stężeniem białka w płynie puchlinowym. W zależności od metodyki przeprowadzanych badań za punkt odcięcia przyjmowano stężenie białka w płynie puchlinowym 10–15 g/l. Poniżej tych wartości obserwowano duże ryzyko rozwoju samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej (u 20% pacjentów w ciągu roku) w porównaniu z grupą chorych z większym stężeniem białka, gdzie nie wystąpiły epizody samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej w ciągu 2 lat obserwacji [38, 39]. Małe stężenie białka w płynie puchlinowym wiąże się z małą ilością składowych dopełniacza, a co z tym związane – gorszymi możliwościami naturalnego ograniczania infekcji. Stwierdzenie zmniejszonego stężenia białka nie jest jednak wystarczające do wdrożenia profilaktyki antybiotykowej, wymagana jest także zaawansowana niewydolność wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha ze stężeniem bilirubiny powyżej 3 mg/dl) lub nieprawidłowa funkcja nerek (stężenie kreatyniny powyżej 1,2 mg/dl, BUN ≥ 25 mg/dl lub stężenie sodu ≤ 130 mmol/l). Przy uwzględnieniu powyższych kryteriów w badaniach Fernandeza i wsp. [40] uzyskano redukcję ryzyka wystąpienia samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej i zespołu wątrobowo-nerkowego u chorych otrzymujących profilaktycznie norfloksacynę w dawce 400 mg/dobę w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo (odpowiednio 7% *vs* 61% i 28% *vs* 41%, $p = 0{,}02$). Obserwacja pacjentów trwała w powyższym badaniu rok. Poza norfloksacyną badano również inne antybiotyki i uzyskano korzystne efekty przy zastosowaniu ciprofloksacyny 500 mg/dobę [41], ciprofloksacyny 750 mg raz w tygodniu [42] oraz rifaksyminy [43].

Trzecią grupą, w której udowodniono istotne korzyści z profilaktyki antybiotykowej, są chorzy po przebytym incydencie samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej. Ponieważ ryzyko nawrotu przy braku profilaktyki jest duże (68% w ciągu roku), korzyści wynikające z zastosowania antybiotyków są znaczne [44]. W tej grupie chorych analizowano użycie norfloksacyny w dawce 400 mg co 24 godziny, ciprofloksacyny w dawce 750 mg raz na tydzień oraz trimetoprimu–sulfametoksazolu 960 mg co 12 godzin przez 5 dni w tygodniu [45]. W przypadku fluorochinolonów obserwowano przewagę norfloksacyny podawanej codziennie w porównaniu z ciprofloksacyną raz w tygodniu w kontekście ryzyka narastania oporności bakterii. Badania dotyczące zastosowania trimetoprimu–sulfametoksazolu różniły się nieco konstrukcją: z jednej strony zastosowano stratyfikację chorych pod kątem ciężkości choroby wątroby, z drugiej – badaniem objęto chorych, spośród których tylko część przebyła już samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej. Porównanie wyników tych badań w ocenie różnych grup leków może być przez to utrudnione, niemniej pozwala na rozważenie stosowania trimetoprimu–sulfametoksazolu w przypadku niemożności przyjmowania fluorochinolonów przez pacjenta.

W profilaktyce nawrotu samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej rozważa się również zastosowanie rifaksyminy. Wyniki przeprowadzonych badań nie są jednak jednoznaczne. Z jednej strony w badaniu Hanouneh i wsp. [46] wykazano na próbie 404 pacjentów, że rifaksymina zapobiega wystąpieniu samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej (chociaż badanie Hanouneh i wsp. wykluczało chorych z wysokim ryzykiem rozwoju samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej), z drugiej – Lutz i wsp. [47] dowodzą, że rifaksymina nie jest tak skuteczna jak norfloksacyna. W tym badaniu chorych podzielono na trzy grupy, które otrzymywały odpowiednio norfloksacynę, rifaksyminę lub placebo. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę dotyczącą profilaktyki samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej pomiędzy grupą norfloksacyny i placebo (odpowiednio 0% *vs* 20% w 16-tygodniowej obserwacji, $p = 0{,}04$), ale także pomiędzy grupą norfloksacyny i rifaksyminy (0% *vs* 25%, $p = 0{,}02$). Wynika z tego, że zastosowanie rifaksyminy można rozważyć w pewnych grupach chorych, jednak stosowanie ogólnoustrojowo działających fluorochinolonów może być związane z lepszymi rezultatami.

Profilaktyka antybiotykowa i nieantybiotykowa może przynieść korzyści również u chorych z encefalopatią wątrobową. Ryzyko rozwoju encefalopatii wynosi 15% u chorych z marskością wątroby i wodobrzuszem, a jej wystąpienie wiąże się z roczną śmiertelnością powyżej 60%. Badania nad zastosowaniem rifaksyminy w profilaktyce samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej obecnie nie są zakończone, ale istnieje wiele publikacji potwierdzających skuteczność rifaksyminy lub jej połączenia z laktulozą [48–52]. Porównanie rifaksyminy i laktulozy pod względem działań niepożądanych wypada na korzyść tej pierwszej – rzadziej występują biegunki i dolegliwości bólowe brzucha. Niestety miesięczny koszt terapii w przypadku rifaksyminy jest wyższy niż w przypadku laktulozy – w Polsce średnio miesięcznie odpowiednio 551–827 zł w porównaniu z 167–250 zł.

Przy podejmowaniu decyzji o profilaktycznej antybiotykoterapii należy pamiętać o możliwości narastania oporności bakterii na antybiotyki. W wymienionych powyżej schematach profilaktyki już zaznaczono, że stosowanie fluorochinolonu raz w tygodniu wiąże się z częstszym występowaniem szczepów opornych w porównaniu ze stosowaniem tego leku codziennie. W zależności od przeprowadzonych badań [23, 53, 54] stwierdza się wysoki odsetek nawrotów samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej (26–38%) wywołanych przez bakterie oporne na fluorochinolony u chorych, u których stosowano antybiotyki w profilaktyce wtórnej. Niestety poza opornością na fluorochinolony izolowane bakterie wykazywały również częstą oporność na trimetoprim–sulfametoksazol (44–72%). Można powiedzieć, że stosując profilaktykę zakażeń, zabezpiecza się chorych przed wystąpieniem powikłań marskości wątroby, należy się jednak liczyć z faktem, że gdy rozwinie się oporność na stosowane leki, pozostaje już nieco ograniczone pole wyboru leku do leczenia infekcji w przebiegu choroby wątroby, z koniecznością wykluczenia danego antybiotyku z dalszej profilaktyki. Ten fakt prowadzi do poszukiwań nowych antybiotyków, które musiałyby się charakteryzować zarówno skutecznością względem pałeczek jelitowych, jak i dobrą tolerancją, umożliwiającą ich długotrwałe stosowanie. Alternatywą może być zastosowanie leków innych niż antybiotyki w profilaktyce powikłań infekcyjnych w przebiegu marskości wątroby – tutaj do rozważenia pozostaje skuteczność np. probiotyków, kwasów żółciowych, prokinetyków.

LECZENIE INFEKCJI W PRZEBIEGU MARSKOŚCI WĄTROBY

Najlepszym rozwiązaniem w leczeniu każdego zakażenia jest terapia celowana. Niestety czas konieczny do uzyskania wyniku posiewu materiału biologicznego i antybiogramu nie może być okresem, w którym oczekuje się na rezultat badania, nie stosując żadnego leku przeciwdrobnoustrojowego. Wynika to z faktu, że przedłużenie czasu od momentu przyjęcia chorego z zakażeniem do rozpoczęcia leczenia wiąże się z większą śmiertelnością [55–57]. Nie mając zatem czasu na oczekiwanie na wyniki badań bakteriologicznych, należy rozpoczynać leczenie empiryczne antybiotykiem tak szybko, jak tylko to możliwe. W założeniach terapia taka powinna swoim działaniem obejmować wszelkie potencjalne drobnoustroje mogące wywołać daną infekcję oraz być dobrze tolerowana. Od lat złotym standardem jest stosowanie cefalosporyn III generacji ze względu na ich szerokie spektrum działania przeciwbakteryjnego, obejmujące *Enterobacteriaceae* i *Streptococcus*, oraz rzadkie występowanie działań niepożądanych. Niestety takie działanie może prowadzić do narastania oporności na dany lek, co obserwuje się szczególnie w przypadku zakażeń florą szpitalną. Częstość występowania zakażeń wywołanych wielooopornymi szczepami bakterii ma tendencję wzrostową [58–62]. Z tego powodu przy wyborze leku przeciwdrobnoustrojowego należy rozważyć również czynniki ryzyka wystąpienia zakażenia szczepem opornym na wybrane grupy antybiotyków u danego pacjenta. Racjonalny wydaje się podział wytycznych na dotyczące zakażeń szpitalnych i pozaszpitalnych.

W przypadku zakażeń pozaszpitalnych nadal złotym standardem są w wielu typach infekcji cefalosporyny III generacji, chociaż dostępne są badania potwierdzające porównywalną skuteczność amoksycyliny z kwasem klawulanowym lub ciprofloksacyny [62–65]. Fluorochinolony nie są zalecane w leczeniu empirycznym, jeżeli przed wystąpieniem zakażenia u chorego stosowano profilaktykę antybiotykową z powodu marskości wątroby z wykorzystaniem leku z tej grupy. W tabeli 1 zestawiono opcje terapeutyczne w leczeniu zakażeń pozaszpitalnych u chorych z marskością wątroby.

Sytuacja jest odmienna, jeśli przy przyjęciu stwierdza się ryzyko zakażenia związanego z kontaktem ze służbą zdrowia lub infekcja rozwija się po 48 godzinach od przyjęcia chorego do szpitala. W takim przypadku zalecenia odnośnie do terapii są nieco inne, co wynika z możliwej oporności na proponowane powyżej leki (tab. 2).

PODSUMOWANIE

Bogaty mikrobiom człowieka składa się z miliardów mikroorganizmów. Drobnoustroje te biorą udział w syntezie witamin, degradacji kwasów żółciowych i mają pozytywny wpływ na ludzki układ odporno-

TABELA 1. Empiryczna terapia antybiotykowa w zakażeniach pozaszpitalnych u chorych z marskością wątroby

Rodzaj infekcji	Proponowane leczenie empiryczne
samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej	leczenie I rzutu:
	• cefotaksym 2 g co 12 godzin *i.v.* lub • ceftriakson 1 g co 12–24 godzin *i.v.* lub • amoksycylina z klawulanianem 1,2 g co 6–8 godzin
	ewentualne opcje:
	• ciprofloksacyna 200 mg co 12 godzin *i.v.* lub • meropenem 1 g co 8 godzin *i.v.*
bakteriemia	leczenie I rzutu:
	• cefotaksym 2 g co 12 godzin *i.v.* lub • ceftriakson 1 g co 12–24 godzin *i.v.* lub • amoksycylina z klawulanianem 1,2 g co 6–8 godzin *i.v.*
	ewentualne opcje:
	• ciprofloksacyna 200 mg co 12 godzin *i.v.* lub • meropenem 1 g co 8 godzin *i.v.*
zakażenia dróg moczowych	leczenie I rzutu dla pacjentów septycznych:
	• cefotaksym 2 g co 12 godzin *i.v.* lub • ceftriakson 1 g co 12–24 godzin *i.v.* lub • amoksycylina z klawulanianem 1,2 g co 6–8 godzin *i.v.*
	leczenie I rzutu dla pacjentów z niepowikłanym zakażeniem:
	• ciprofloksacyna 500 mg co 12 godzin *p.o.* lub • kotrimoksazol 960 mg co 12 godzin *p.o.*
	ewentualne opcje (w niepowikłanych zakażeniach):
	• nitrofurantoina 50 mg co 6 godzin *p.o.*
zapalenie płuc	• ceftriakson 1 g co 12–24 godzin *i.v.* lub amoksycylina z klawulanianem 1,2 g co 6–8 godzin *i.v.* w połączeniu z makrolidem lub lewofloksacyną 500 mg co 24 godziny (*i.v.* lub *p.o.*)

Źródło: na podstawie [29].

ściowy. Pomimo tych korzystnych oddziaływań należy pamiętać o możliwości wywołania zakażenia, gdy bakterie przedostaną się ze światła jelita przez nabłonek do różnych narządów.

Przewlekła choroba wątroby, szczególnie jej krańcowe stadium, może sprzyjać rozwojowi specyficznych zakażeń, np. samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej, lub stosunkowo częstych infekcji występujących głównie w populacji ogólnej (np. zakażenie dróg moczowych, zapalenie płuc). Nadmiar bakterii w miejscu ich fizjologicznego występowania może skutkować nadmierną syntezą mocznika, który bez udziału translokacji bakteryjnej może powodować poważne powikłania encefalopatyczne.

Rola antybiotyków została szeroko zbadana i trudno jej nie doceniać. Należy jednak zwrócić uwagę na możliwość rozwoju oporności bakterii na stosowane leki, co szczególnie często obserwuje się w przypadku

TABELA 2. Empiryczna terapia antybiotykowa w zakażeniach szpitalnych u chorych z marskością wątroby

Rodzaj infekcji	Proponowane leczenie empiryczne
samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej i kabapenemy	• meropenem 1 g co 8 godzin *i.v.*
zakażenia dróg moczowych	• karbapenemy *i.v.*
zapalenie płuc	• meropenem 1 g co 8 godzin *i.v.* lub • ceftazydym 2 g co 8 godzin *i.v.* u pacjentów z czynnikami ryzyka infekcji wywołanej przez MRSA (zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną, niedawne stosowanie antybiotyków, nosicielstwo MRSA w jamie nosowej): • wankomycyna *i.v.* lub linezolid
zakażenia skóry i tkanek miękkich	• meropenem 1 g co 8 godzin *i.v.* lub • ceftazydym 2 g co 8 godzin *i.v.* w połączeniu z glikopeptydem

Źródło: na podstawie [29].

długotrwałego ich stosowania w ramach profilaktyki zakażeń. Z tego powodu konieczne jest prowadzenie racjonalnej profilaktyki i wybranie jedynie takich wskazań do jej stosowania, w których korzyści przewyższają ryzyko rozwoju oporności i powikłań, ale również poszukiwanie innych metod profilaktyki – zarówno nowych cząsteczek o potencjale bakteriobójczym (np. ocena skuteczności rifaksyminy), jak i leków, które niebędąc antybiotykami, okażą się skuteczne w uzyskaniu równowagi pomiędzy organizmem a florą jelitową.

PIŚMIENNICTWO

1. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature 2006; 444: 1027-31.
2. Marques TM, Wall R, Ross RP, et al. Programming infant gut microbiota: influence of dietary and environmental factors. Curr Opin Biotechnol 2010; 21: 149-56.
3. Szabo G, Bala S, Petrasek J, et al. Gut-liver axis and sensing microbes. Dig Dis 2010; 28: 737-44.
4. Abu-Shanab A, Quigley EM. The role of the gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 7: 691-701.
5. Terjung B, Spengler U. Atypical p-ANCA in PSC and AIH: a hint toward a “leaky gut”? Clin Rev Allergy Immunol 2009; 36: 40-51.
6. Teltschik Z, Wiest R, Beisner J, et al. Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defense. Hepatology 2012; 55: 1154-63.
7. Purohit V, Bode JC, Bode C, et al. Alcohol, intestinal bacterial growth, intestinal permeability to endotoxin, and medical consequences: summary of a symposium. Alcohol 2008; 42: 349-61.
8. Chang CS, Chen GH, Lien HC, et al. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 1998; 28: 1187-90.

9. Zhao G, Downes M, Yu RT, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 3920-5.
10. Perez-Paramo M, Munoz J, Albillos A, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. Hepatology 2000; 31: 43-8.
11. Shindo M, Ken A, Okuno T. Varying incidence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C responding differently to interferon therapy. Cancer 1999; 85: 1943-50.
12. Yan AW, Fouts DE, Brandl J, et al. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. Hepatology 2011; 53: 96-105.
13. Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. Infect Immun 1979; 23: 403-11.
14. Lichtman SN, Sartor RB, Keku J, et al. Hepatic inflammation in rats with experimental small intestinal bacterial overgrowth. Gastroenterology 1990; 98: 414-23.
15. Seki E, De Minicis S, Osterreicher CH, et al. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. Nat Med 2007; 13: 1324-32.
16. Chen Y, Yang F, Lu H, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. Hepatology 2011; 54: 562-72.
17. Benten D, Wiest R. Gut microbiome and intestinal barrier failure – The "Achilles heel" in hepatology? J Hepatol 2012; 56: 1221-3.
18. Gabele E, Dostert K, Hofmann C, et al. DSS induced colitis increases portal LPS levels and enhances hepatic inflammation and fibrogenesis in experimental NASH. J Hepatol 2011; 55: 1391-9.
19. Seki E, Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. J Physiol 2012; 590: 447-58.
20. Fernández J, Acevedo J, Castro M, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. Hepatology 2012; 55: 1551-61.
21. Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. Chest 2003; 124: 1016-20.
22. Baijal R, Amarapurkar D, Kumar HR, et al. A multicenter prospective study of infections related morbidity and mortality in cirrhosis of liver. Indian J Gastroenterol 2014; 33: 336-42.
23. Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. Hepatology 2002; 35: 140-8.
24. Hung TH, Tseng CW, Hsieh YH, et al. High mortality of pneumonia in cirrhotic patients with ascites. BMC Gastroenterology 2013; 13: 25.
25. Singal AK, Salameh H, Kamath PS. Prevalence and in-hospital mortality trends of infections among patients with cirrhosis: a nationwide study of hospitalised patients in the United States. Aliment Pharmacol Ther 2014; 40: 105-12.
26. Kimer N, Krag A, Gluud LL. Safety, efficacy, and patient acceptability of rifaximin for hepatic encephalopathy. Patient Prefer Adherence 2014; 8: 331-8.
27. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, et al. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. Hepatology 2010; 51: 1675-82.
28. Mardini H, Record C. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: lessons from nitrogen challenges in man. Metab Brain Dis 2013; 28: 201-7.
29. Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. J Hepatol 2012; 56 Suppl 1: S1-12.
30. Rimola A, Bory F, Terés J, et al. Oral nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhosis with gastrointestinal haemorrhage. Hepatology 1985; 5: 463-7.
31. Soriano G, Guarner C, Tomás A, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal haemorrhage. Gastroenterology 1992; 103: 1267-72.
32. Blaise M, Pateron D, Trinchet JC, et al. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal haemorrhage. Hepatology 1994; 20: 34-8.
33. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B, et al. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal haemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. Hepatology 1996; 24: 802-6.
34. Hsieh WJ, Lin HC, Hwang SJ, et al. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infections in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol 1998; 93: 962-6.
35. Hou MC, Lin HC, Liu TT, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. Hepatology 2004; 39: 746-53.
36. Sàbat M, Kolle L, Soriano G, et al. Parenteral antibiotic prophylaxis of bacterial infections does not improve cost-efficacy of oral norfloxacin in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol 1998; 93: 2457-62.
37. Fernandez J, Ruiz del Arbol L, Gomez C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. Gastroenterology 2006; 131: 1049-56.
38. Garcia-Tsao G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis. J Hepatol 2005; 42: S85-92.
39. Llach J, Rimola A, Navasa M, et al. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. Hepatology 1992; 16: 724-7.
40. Fernández J, Navasa N, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. Gastroenterology 2007; 133: 818-24.
41. Terg R, Fassio E, Guevara M, et al. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. J Hepatol 2008; 48: 774-9.
42. Rolachon A, Cordier L, Bacq Y, et al. Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. Gastroenterology 1994; 106: A970.
43. Dănulescu RM, Ciobică A, Stanciu C, et al. The role of rifaximine in the prevention of the spontaneous bacterial peritonitis. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2013; 117: 315-20.
44. Ginès P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Hepatology 1990; 12: 716-24.
45. Bauer TM, Follo A, Navasa M, et al. Daily norfloxacin is more effective than weekly rufloxacin in prevention of spontaneous bacterial peritonitis recurrence. Dig Dis Sci 2002; 47: 1356-61.
46. Hanouneh MA, Hanouneh IA, Hashash JG, et al. The role of rifaximin in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. J Clin Gastroenterol 2012; 46: 709-15.
47. Lutz P, Parcina M, Bekeredjian-Ding I, et al. Impact of rifaximin on the frequency and characteristics of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis and ascites. PLOS 2014; 9: 1-7.

48. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. N Engl J Med 2010; 362: 1071-81.
49. Bass NM, Ahmed A, Johnson L, et al. Rifaximin treatment is beneficial for mild hepatic encephalopathy. Hepatology 2004; 40: 646A.
50. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, et al. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol 2013; 108: 1458-63.
51. Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, et al. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). Am J Gastroenterol 2011; 106: 307-16.
52. Neff GW, Jones M, Broda T, et al. Durability of rifaximin response in hepatic encephalopathy. J Clin Gastroenterol 2012; 46: 168-71.
53. Cereto F, Herranz X, Moreno E, et al. Role of host and bacterial virulence factors in Escherichia coli spontaneous bacterial peritonitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008; 20: 924-9.
54. Cereto F, Molina I, Gonzàlez A, et al. Role of immunosuppression in the development of quinolone-resistant Escherichia coli spontaneous bacterial peritonitis and in the mortality of E. coli spontaneous bacterial peritonitis. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 695-701.
55. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2008; 36: 296-327.
56. Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity matched analysis. Crit Care Med 2010; 38: 1773-85.
57. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006; 34: 1589-96.
58. Cheong HS, Kang C, Lee JA, et al. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. Clin Infect Dis 2009; 48: 1230-6.
59. Campillo B, Richardet JP, Kheo T, et al. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in cirrhotic patients: impact of isolate type on prognosis and characteristics of infection. Clin Infect Dis 2002; 35: 1-10.
60. Bert F, Andreu M, Durand F, et al. Nosocomial and community-acquired spontaneous bacterial peritonitis: comparative microbiology and therapeutic implications. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22: 10-5.
61. Song JY, Jung SJ, Park CW, et al. Prognostic significance of infection acquisition sites in spontaneous bacterial peritonitis: nosocomial versus community acquired. J Korean Med Sci 2006; 21: 666-71.
62. Acevedo J, Fernandez J, Castro M, et al. Current efficacy of recommended empirical antibiotic therapy in patients with cirrhosis and bacterial infection. J Hepatol 2009; 50 (Suppl 1): S5.
63. Ricart E, Soriano G, Novella MT, et al. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. J Hepatol 2000; 32: 596-602.
64. Angeli P, Guarda S, Fasolato S, et al. Switch therapy with ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 75-84.
65. Terg R, Cobas S, Fassio E, et al. Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study. J Hepatol 2000; 33: 564-9.

 DOI: 10.5114/hepatologia.2015.51793

PRACA POGLĄDOWA

Osteodystrofia w przewlekłych chorobach wątroby

Osteodystophy in chronic liver diseases

Anatol Panasiuk

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny, Białystok

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

STRESZCZENIE

Przewlekłym chorobom wątroby towarzyszą choroby metaboliczne kości określane jako osteodystrofia, które mogą przebiegać w postaci osteopenii lub osteoporozy. Objawy kliniczne osteodystrofii są niecharakterystyczne i maskowane przez objawy towarzyszące zaawansowanym chorobom wątroby. Często złamania patologiczne kości długich, szyjki kości udowej czy kompresyjne złamania kręgów stanowią pierwszy objaw osteodystrofii. Diagnostyka radiologiczna (DEXA, osteodensytometria) jest pomocna w diagnostyce zaburzeń kostnych. W profilaktyce zaburzeń budowy kości najważniejsze są identyfikacja grup chorych i czynników ryzyka. Profilaktykę zmniejszenia masy kostnej stanowią przede wszystkim należyta aktywność fizyczna oraz prawidłowe odżywianie. Chorym należy zalecać zaprzestanie spożywania alkoholu, palenia papierosów, zmniejszenie ilości kofeiny, ograniczenie stosowania leków moczopędnych oraz glikokortykosteroidów. U osób z grup ryzyka wskazane jest profilaktyczne przyjmowanie m.in. wapnia oraz witaminy D_3.

SŁOWA KLUCZOWE: przewlekła choroba wątroby, osteodystrofia, osteoporoza, kości.

ABSTRACT

Chronic liver diseases are accompanied by metabolic bone diseases, osteodystrophy. It is a concept determining changes of osteopenia or osteoporosis in character. The scale of clinical ailments connected with advanced liver diseases seems to mask the skeletal muscle symptoms. Pathological fractures of long bones, femoral neck, or compression fracture of vertebrae are the primary cause of bone diagnostics. Liver osteodystrophy symptoms are poor and rarely observed by both the doctor and patient. The radiological diagnostics (DEXA, osteodensitometry) are helpful in the diagnostics of bone disorders. Identification of patients groups and risk factors are crucial in the prophylaxis of bone structure disorders. Adequate physical activity as well as proper diet are basic in the prophylaxis against decrease in bone mass. Patients should be told to stop drinking alcohol, quit smoking decrease the amount of caffeine intake and limit diuretics and glycocorticosteroids. Patients from the risk group should be given calcium and vit. D_3 on prophylactic basis.

KEY WORDS: chronic liver disease, osteodystrophy, osteoporosis, bone.

Przewlekłym chorobom wątroby towarzyszą choroby metaboliczne kości określane jako osteodystrofia [1, 2]. Jest to szerokie pojęcie określające zmiany o charakterze osteopenii lub osteoporozy [3]. Skala dolegliwości klinicznych związanych z zaawansowanymi chorobami wątroby maskuje objawy ze strony układu kostnego [4, 5]. Często złamania patologiczne kości długich, szyjki kości udowej czy kompresyjne złamania kręgów są zasadniczym powodem diagnostyki układu kostnego [6].

Tkanka kostna cechuje się dużą aktywnością metaboliczną, jest dla organizmu rezerwuarem związków mineralnych – wapnia i fosforanów. Dzięki właściwościom fizycznym szkielet kostny stanowi podporę dla organizmu, daje ochronę narządom wewnętrznym. Jednocześnie w jamach szpikowych zachodzą procesy krwiotwórcze. Proces przebudowy kości dokonuje się ciągle i jest wypadkową aktywności osteoblastów i osteoklastów. Dynamiczne tworzenie struktury kości, dopasowane do obciążeń lub przeciążeń w postawie człowieka po urazach, warunkuje adekwatną adaptację i kształtowanie kości odpowiednio do potrzeb oraz możliwości metabolicznych organizmu. Proces ten określany jest jako remodeling kości. Homeosta-

za kostna, warunkując ciągłą wymianę tkanki kostnej, utrzymuje w dobrej kondycji szkielet. Procesy resorpcji przez osteoklasty oraz odbudowy przez osteoblasty wymagają prawidłowego zaopatrzenia w wiele substratów, m.in. wapń, fosfor, witaminę D_3 oraz białko. Osoby z przewlekłymi, a zwłaszcza z zaawansowanymi chorobami wątroby, są narażone na zaburzenie procesów remodelingu kości [7]. Przewaga procesów katabolicznych nad anabolicznymi prowadzi do postępującej degradacji wszystkich tkanek, a głównie mięśniowej oraz kostnej, będących magazynami białka dla organizmu. Zmniejszenie masy mięśniowej – sarkopenia, stwarza zagrożenie dla kondycji fizycznej chorego, dzięki której możliwe jest utrzymanie prawidłowej struktury kości. Chorzy z sarkopenią mają gorsze rokowania, są bardziej narażeni na powikłania marskości wątroby, w tym upadki i złamania kości [8]. U tych chorych procesy remodelingu kostnego są upośledzone i wydłużone [9]. U osób starszych z osteoporozą w przebiegu marskości wątroby złamania kości są poważnym problemem zdrowotnym. Osteoporoza jest zaliczana przez WHO do grupy chorób cywilizacyjnych. Jest to układowa choroba kości cechująca się zaburzeniem mikroarchitektury kości, zmniejszeniem ich masy oraz zwiększoną podatnością na złamania. Czynniki ryzyka rozwoju osteoporozy przedstawiono w tabeli 1. Niedobór masy kostnej, początkowo osteopenia, a następnie osteoporoza, jest odwracalny pod warunkiem dostarczenia substratów do odbudowy kości. Osteoporoza wiąże się z większym ryzykiem złamań, a więc pogorszeniem jakości życia i większą umieralnością osób z zaawansowanymi chorobami wątroby [10].

Wytrzymałość kości zależy od jej gęstości (*bone mineral density* – BMD). Po 40. roku życia postępuje powolna utrata masy kostnej, o ok. 1% rocznie [11]. Wpływ na to mają aktywność fizyczna, dostępność składników mineralnych oraz białka w diecie. Negatywnie wpływają używki (alkohol, tytoń), choroby przewodu pokarmowego (gastroenteropatie) oraz choroby wątroby i nerek. W tabeli 2 przedstawiono częstość występowania osteodystrofii w chorobach wątroby.

Częstość występowania osteoporozy u osób z przewlekłymi chorobami wątroby jest zróżnicowana w zależności od etiologii choroby, stopnia jej zaawansowania oraz kryteriów diagnostycznych dotyczących osteoporozy [12]. U osób z marskością wątroby częściej

TABELA 1. Czynniki ryzyka rozwoju osteoporozy

Czynniki kliniczne	Leki	Używki	Odżywianie	Czynniki genetyczne	Inne
wiek > 65 lat, nadczynność tarczycy, nadczynność przytarczyc, przewlekłe choroby przewodu pokarmowego, cukrzyca, RZS, niedobór testosteronu, niedobór estradiolu	glikokortykosteroidy, leki przeciwpadaczkowe, benzodwuazepiny, heparyna, leki immunosupresyjne	papierosy, alkohol, kofeina	BMI < 19 kg/m^2, niedożywienie, żywienie parenteralne, niedobór witaminy D_3 oraz wapnia	płeć żeńska, rasa biała oraz azjatycka, polimorfizm genów receptorów IGF-1 i witaminy D	niewielki codzienny wysiłek fizyczny

RZS – reumatoidalne zapalenie stawów, BMI (body mass index) – wskaźnik masy ciała.

TABELA 2. Częstość występowania problemów kostnych w przewlekłych chorobach wątroby (cytowane za [1])

Choroba wątroby	Osteopenia	Osteoporoza	Złamania	Autor
przewlekłe choroby wątroby	22–43	4–23	NA	Alcalde Vegas 2012
	35	38	36	Wibaux 2011
	20	14	N/A	Loria 2010
marskość	NA	20–56	5–20	Goral 2010
	44	20	NA	Auletta 2005
marskość poalkoholowa	50	22	NA	Kim 2003
PBC/PSC	NA	31	14	Guanabenas 2005
		21	13	Pares 2001
		31	6	Newton 2001
hemochromatoza	NA	25	NA	Valenti 2009

NA (not applicable) – nie dotyczy.

niż w populacji ogólnej dochodzi do osteoporozy oraz złamań kości [8, 13]. Chorobom cholestatycznym wątroby szczególnie często towarzyszą zaburzenia uwapnienia kości, których nasilenie koreluje dodatnio ze stopniem cholestazy i zaawansowaniem choroby. Czynnikami nasilającymi osteoporozę w pierwotnie stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych (*primary sclerosing cholangitis* – PSC) poza cholestazą są zapalne choroby jelit oraz konieczność stosowania glikokortykosteroidów [14]. Przewlekła terapia glikokortykosteroidami zagraża zaburzeniem mineralizacji kości i może prowadzić do osteopenii lub jatrogennej, posteroidowej osteoporozy [15].

PATOGENEZA

Patogeneza osteodystrofii nie jest w pełni poznana, jednak zakłada się w niej udział wielu czynników zewnątrz- i wewnątrzpochodnych. Poniżej opisano czynniki odgrywające rolę w gospodarce mineralnej organizmu.

1) Metabolizm witaminy D. Witamina D_3 odgrywa rolę w osteogenezie i mineralizacji kości. Aktywacja ergokalcyferolu (witaminy D_2) oraz cholekalcyferolu (witaminy D_3) następuje przy udziale wątroby i nerek do aktywnej formy witaminy D_3 ($1,25(OH)_2D$). Stymulatorami powstawania aktywnej witaminy D_3 są: parathormon, hipokalcemia, hipofosfatemia oraz małe stężenie $1,25(OH)_2D$ we krwi. Aktywna witamina D_3 pobudza wchłanianie wapnia i fosforanów z przewodu pokarmowego do krwi oraz wchłanianie zwrotne wapnia w cewkach nerkowych, hamuje wydzielanie parathormonu. Witamina D_3 stymuluje mineralizację kości. Konsekwencją jej niedoboru jest zrzeszotnienie, a następnie osteoporoza kości u osób z chorobami wątroby [16, 17]. Niedobór witaminy D wiąże się ze wzrostem poziomu cytokin prozapalnych, które mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie m.in. niealkoholowego stłuszczenia wątroby [18].
2) Procesy zapalne w wątrobie są źródłem cytokin o działaniu osteolitycznym, takich jak IL-1, IL-6 oraz TNF [19, 20]. Wykazano, że te białka hamują osteoklastogenezę, nasilając procesy osteolizy [21–23].
3) Hiperbilirubinemia (głównie bilirubina wolna, nieskoniugowana) wpływa hamująco na proliferację osteoblastów. Zjawisko to występuje w przewlekłych cholestatycznych chorobach wątroby (PBC, PSC) [14, 24].
4) Upośledzenie metabolizmu kwasów żółciowych [14, 24]:
   – zaburzone wytwarzanie z powodu zmniejszenia masy czynnych hepatocytów,
   – zaburzenia pasażu żółci przez drogi żółciowe w chorobach cholestatycznych wątroby,
   – zmniejszona ilość kwasów żółciowych w jelicie sprzyja zaburzeniom wchłaniania, co jest przyczyną zaburzeń trawienia i wchłaniania tłuszczów, witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (ADEK), wapnia i magnezu. Upośledzone wchłanianie witaminy D_3 oraz jonów wapnia i magnezu jest sygnałem dla przytarczyc do sekrecji parathormonu, który jest czynnikiem stymulującym osteolizę [25].
5) Niedobór hormonów płciowych jako efekt hipogonadyzmu pierwotnego w przewlekłych chorobach wątroby wpływa hamująco na osteogenezę.
6) Zaburzenia hormonalne u kobiet w okresie pomenopauzalnym – zmniejszenie stężenia estrogenów stymuluje aktywność osteoklastów i prowadzi do postępującej utraty masy kostnej [26].
7) Niedobór czynnika wzrostowego insuliny (*insulin growth factor-1* – IGF-1) w przewlekłych chorobach wątroby, głównie w marskości, skutkuje osteodystrofią wątrobową. Wątroba jest miejscem powstawania IGF-1, który stymuluje procesy proliferacji oraz różnicowania osteoblastów.
8) Zaburzenia odżywiania wynikające z gastroenteropatii, zaburzeń łaknienia, diety nieuwzględniającej zapotrzebowanie na składniki żywieniowe.
9) Terapia z użyciem glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych jest przyczyną: redukcji wchłaniania wapnia w przewodzie pokarmowym, hamowania syntezy aktywnej formy witaminy D_3 uczestniczącej w procesach osteogenezy, stymulacji procesów osteolitycznych [27, 28].
10) Zmniejszona aktywność fizyczna w następstwie m.in. sarkopenii (zmniejszenia masy mięśniowej) jest przyczyną odwapnienia kości w następstwie zwiększonej resorpcji wapnia.
11) Przewlekły alkoholizm prowadzący do postępującej choroby wątroby, sarkopenii, niedożywienia z konsekwencjami opisanymi powyżej [19, 29].

OBJAWY KLINICZNE

Osteodystrofia wątrobowa zwykle przebiega skąpoobjawowo i rzadko jest rozpoznawana zarówno przez chorego, jak i lekarzy. Przeważają objawy choroby wątroby z towarzyszącą astenią. Osteoporoza jest bezobjawowa i dopiero diagnostyka radiologiczna (DEXA, osteodensytometria) ujawnia rzeczywisty problem w strukturze kości.

DIAGNOSTYKA

Podstawowym badaniem diagnostycznym jest densytometria kości techniką DEXA (*dual-energy X-ray*

absorptiometry). Gęstość kości podaje się w gramach na 1 cm^3 (g/cm^3) [20]. Badanie to, pomimo zastosowania promieni Roentgena, jest bezpieczne ze względu na małą dawkę ekspozycyjną promieniowania. Popularnym badaniem w praktyce klinicznej jest densytometria całego kośćca, kręgów lędźwiowych lub szyjki kości udowej u osób z chorobami wątroby [6]. Wskaźnik *T-score* używany przy pomiarach densytometrycznych określa stosunek BMD osoby chorej do masy kostnej zdrowego, młodego człowieka. Uzyskanie wartości BMD mniejszej niż 2,5 odchylenia standardowego w odniesieniu do osoby zdrowej świadczy o osteoporozie.

Badania laboratoryjne mogą być przydatne w ocenie gospodarki wapniowo-fosforanowej, mają one jednak tylko niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej. Sugeruje się oznaczenie aktywnej formy witaminy D_3, parathormonu, kostnej frakcji fosfatazy zasadowej, stężenia wapnia oraz fosfatemii. Ocena homeostazy hormonalnej, w tym hormonów płciowych mężczyzn (testosteron) oraz kobiet (estradiol, TSH, LH), może być cenną wskazówką do hormonoterapii substytucyjnej. Ważne są ocena oraz stabilizacja funkcji tarczycy i przytarczyc [25].

PROFILAKTYKA I LECZENIE

W profilaktyce zaburzeń budowy kości najważniejsze są identyfikacja grup chorych i czynników ryzyka. Profilaktyką zmniejszenia masy kostnej są przede wszystkim należyta aktywność fizyczna oraz prawidłowe odżywianie. Należy zalecać chorym zaprzestanie spożywania alkoholu, palenia papierosów, zmniejszenie ilości kofeiny, ograniczenie (jeżeli to możliwe) stosowania leków moczopędnych oraz glikokortykosteroidów [5, 20, 30]. U osób z grup ryzyka zaleca się profilaktyczne przyjmowanie wapnia oraz witaminy D_3.

Podstawowymi lekami stosowanymi w osteodystrofii wątrobowej są witamina D i jej aktywne metabolity, witaminy K, C, B_6, B_{12}, składniki mineralne, takie jak wapń, magnez, cynk, mangan, fluor oraz bisfosfoniany [12, 31]. Zasadniczą farmakoprofilaktyką oraz leczeniem osteoporozy jest przyjmowanie witaminy D_3, której aktywne metabolity utrzymują prawidłową mineralizację kości (tab. 3).

Skuteczność leczenia zależy od współwystępowania wielu czynników, takich jak rodzaj i czas trwania choroby wątroby, czynniki środowiskowe, nawyki żywieniowe oraz uwarunkowania genetyczne. Przeszczepienie wątroby teoretycznie powinno poprawiać parametry kostne ze względu na stabilizację metabolizmu oraz normalizację funkcji wydzielniczej układu dokrewnego, jednak działanie leków immunosupresyjnych może zwiększać ryzyko wystąpienia patologicznych złamań [32].

Zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej u kobiet z pierwotną marskością żółciową wątroby (*primary biliary cirrhosis* – PBC) w okresie menopauzy nie wpływa na wzmocnienie struktury kości. W metaanalizie Cochrane stwierdzono brak zależności między hormonoterapią a łamliwością kości [33].

Duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem bisfosfonianów, które stymulują mineralizację kości. W metaanalizie Cochrane (6 badań, 106 chorych) stwierdzono, że bisfosfoniany są bezpieczne u chorych na PBC. Nie obserwowano większej liczby działań ubocznych oraz wpływu na wzrost śmiertelności. Ze względu jednak na niewielkie grupy chorych nie można jednoznacznie stwierdzić wyższości bisfosfonianów w leczeniu osteoporozy w PBC [33]. Analizowano również skuteczność różnych bisfosfonianów, ale nie stwierdzono między nimi różnic m.in. w uzyskanej gęstości kości i działaniach ubocznych.

Witamina D_3 odgrywa rolę w patogenezie włóknienia w wątrobie. Jej niedobór w zaawansowanych chorobach wątroby kojarzony jest również ze zmniejszoną aktywnością osteofibroblastów oraz osteopenią [34, 35]. Długotrwałe stosowanie witaminy D_3 poprawia parametry gęstości kości, zmniejsza ich kruchość i zwiększa odporność na złamania [36, 37].

Chorzy po przeszczepieniu wątroby muszą bezwzględnie stosować leki immunosupresyjne, w tym glikokortykosteroidy, co sprzyja powolnej postępującej destrukcji struktury kostnej [17]. Zwykle do przeszczepienia wątroby są kwalifikowane osoby z marskością wątroby, a więc już z poważnymi ubytkami masy kostnej. Dlatego kandydaci na biorców narządów powinni mieć wykonane takie badania, jak DEXA, oznaczenie stężenia witaminy D, parathormonu, hormonów płciowych (testosteron, estradiol). Terapia z użyciem preparatów wapnia, witaminy D oraz bisfosfonianów poprawia BMD u osób po przeszczepieniu wątroby i redukuje częstość złamań [38, 39].

TABELA 3. Leczenie osteodystrofii w przewlekłych chorobach wątroby [5]

Dieta	Wysiłek fizyczny	Witamina D_3	Wapń	Bisfosfoniany
zróżnicowana, z odpowiednią podażą białka i minerałów	dostosowany do płci, wieku, wydolności krążeniowo-oddechowej	500–1000 jednostek doustnie, codziennie, zwłaszcza w porach roku ze zmniejszoną ilością promieni słonecznych	dodatkowa suplementacja do 1 g doustnie, codziennie	alendronian sodu 70 mg doustnie, jeden raz w tygodniu, przewlekle

Glikokortykosteroidy hamują syntezę kości, a zwiększają jej resorpcję [28]. Jest to efekt hamowania różnicowania aktywności osteoblastów oraz hamowania apoptozy osteoklastów [27]. Również leki immunosupresyjne, takie jak takrolimus, cyklosporyna A i G, zmniejszają gęstość kości [40].

PODSUMOWANIE

Występowanie zmian kostnych stwierdza się u prawie połowy osób z przewlekłymi chorobami wątroby. Osteodystrofia wątrobowa może się objawiać osteopenią lub osteoporozą przy zwiększonej skłonności do złamań kości. Przyczyną osteodystrofii wątrobowej jest zmniejszona aktywność procesów kościotwórczych, a nie zwiększenie procesów kościogubnych. Osobom z zaawansowanymi chorobami wątroby należy zalecać profilaktykę, a niekiedy substytucję witaminą D oraz minerałami. Jako rutynowe powinny być wprowadzone badania oceniające gęstość kości u chorych z marskością wątroby po 50. roku życia, niezależnie od płci.

PIŚMIENNICTWO

1. Gatta A, Verardo A, Di Pascoli M, et al. Hepatic osteodystrophy. Clin Cases Mineral Bone Metabol 2014; 11: 185-91.
2. Goel V, Kar P. Hepatic osteodystrophy. Trop Gastroenterol 2010; 31: 82-6.
3. Nakchbandi IA, van der Merwe SW. Current understanding of osteoporosis associated with liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009; 6: 660-70.
4. Pusl T, Beuers U. Extrahepatic manifestations of cholestatic liver diseases: pathogenesis and therapy. Clin Rev Allergy Immunol 2005; 28: 147-57.
5. Rouillard S, Lane NE. Hepatic osteodystrophy. Hepatology 2001; 33: 301-7.
6. George J, Ganesh HK, Acharya S, et al. Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease. World J Gastroenterol 2009; 15: 3516-22.
7. Wariaghli G, Allali F, El Maghraoui A, et al. Osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010; 22: 1397-101.
8. Giouleme OI, Vyzantiadis TA, Nikolaidis NL, et al. Pathogenesis of osteoporosis in liver cirrhosis. Hepatogastroenterology 2006; 53: 938-43.
9. López-Larramona G, Lucendo AJ, Gonzàlez-Castillo S, Tenias JM. Hepatic osteodystrophy: an important matter for consideration in chronic liver disease. World J Hepatol 2011; 3: 300-7.
10. Mounach A, Ouzzif Z, Wariaghli G, et al. Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a case-control study. J Bone Miner Metab 2008; 26: 379-84.
11. Seeman E. The structural and biomechanical basis of the gain and loss of bone strength in women and men. Endocrinol Metab Clin North Am 2003; 32: 25-38.
12. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. Gut 2002; 50: 1-9.
13. Goral V, Simsek M, Mete N. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis. World J Gastroenterol 2010; 16: 1639-43.
14. Angulo P, Therneau TM, Jorgensen A, et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis: prevalence, severity and prediction of progression. J Hepatol 1998; 29: 729-35.
15. Van Berkum FN, Beukers R, Birkenhäger JC, et al. Bone mass in women with primary biliary cirrhosis: the relation with histological stage and use of glucocorticoids. Gastroenterology 1990; 99: 1134-9.
16. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. Dig Dis Sci 2010; 55: 2624-8.
17. Compston JE. Hepatic osteodystrophy: vitamin D metabolism in patients with liver disease. Gut 1986; 27: 1073-90.
18. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple paralel hits hypothesis. Hepatology 2010; 52: 1836-46.
19. Santolaria F, Gonzalez-Reimers E, Pérez-Manzano JL, et al. Osteopenia assessed by body composition analysis is related to malnutrition in alcoholic patients. Alcohol 2000; 22: 147-57.
20. Hay JE, Guichelaar MM. Evaluation and management of osteoporosis in liver disease. Clin Liver Dis 2005; 9: 747-66.
21. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell 1998; 98: 165-76.
22. Moschen AR, Kaser A, Stadlmann S, et al. The RANKL/OPG system and bone mineral density in patients with chronic liver disease. J Hepatol 2005; 43: 973-83.
23. Wang X, Luo Y, Liao WB, et al. Effect of osteoprotegerin in combination with interleukin-6 on inhibition of osteoclast differentiation. Chin J Traumatol 2013; 16: 277-80.
24. Parés A, Guañabens N. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and treatment. Clin Liver Dis 2008; 12: 407-24.
25. Fisher L, Fisher A. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 513-20.
26. Bell H, Raknerud N, Falch JA, et al. Inappropriately low levels of gonadotrophins in amenorrhoeic women with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. Eur J Endocrinol 1995; 132: 444-9.
27. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA, et al. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. Endocrinology 2006; 14: 5592-9.
28. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids – potential mechanisms of their deleterious effects on bone. J Clin Invest 1998; 102: 274-82.
29. Malik P, Gasser RW, Kemmler G, et al. Low bone mineral density and impaired bone metabolism in young alcoholic patients without liver cirrhosis: a cross-sectional study. Alcohol Clin Exp Res 2009; 33: 375-81.
30. Mansueto P, Carroccio A, Seidita A, et al. Osteodystophy in chronic liver disease. Intern Emerg Med 2013; 8: 377-88.
31. Nishiguchi S, Shimoi S, Kurooka H, et al. Randomized pilot trial of vitamin K2 for bone loss in patients with primary biliary cirrhosis. J Hepatol 2001; 35: 543-5.
32. Monegal A, Navasa M, Peris P, et al. Serum osteoprotegerin and its ligand in cirrhotic patients referred for orthotopic transplantation: relationship with metabolic bone disease. Liver Int 2007; 27: 492-7.
33. Rudic JS, Giljaca V, Krstic MN, et al. Bisphosphonates for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev 2011; 12: CD009144.
34. El-Maouche D, Metha SH, Sutcliffe CG, et al. Vitamin D deficiency and its relation to bone mineral density and liver fibrosis in HIV-HCV coinfection. Antivir Ther 2013; 18: 237-42.
35. Petta S, Camma C, Scazzone C, et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interfer-

on-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. Hepatology 2010; 51: 1158-67.
36. Cholongitas E, Theocharidou E, Goulis J, et al. The extra-skeletal effects of vitamin D in chronic hepatitis C infection. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35: 634-46.
37. Rode A, Fourlanos S, Nicoll A. Oral vitamin D replacement is effective in chronic liver disease. Gastroenterol Clin Biol 2010; 34: 618-20.
38. Ebeling PR. Approach to the patent with transplantation-related bone loss. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 1483-90.
39. Millong G, Graziadei IW, Eichler D, et al. Alendronate in combination with calcium and vitamin D prevents bone loss after orthotopic liver transplantation: a prospective single-center study. Liver Transpl 2005; 11: 960-6.
40. Esptein S. Post-transplantation bone disease: the role of immunosupressive agents and the skeleton. J Bone Min Res 1996; 11: 1-7.

PRACA POGLĄDOWA

Łagodne zmiany ogniskowe wątroby

Benign liver tumors

Dariusz Wasiak[1]
Maurycy Jonas[2]
Beata Łągiewska[2]
Maciej Kosieradzki[2]
Wojciech Lisik[2]
Piotr Małkowski[1]

[1]Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Transplantacyjnego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
[2]Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

ADRES DO KORESPONDENCJI: Dariusz Wasiak, Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Transplantacyjnego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Oczki 4 (paw. XVI), 02-007 Warszawa, e-mail: dariusz.wasiak@wum.edu.pl

STRESZCZENIE

Wśród łagodnych zmian ogniskowych wątroby przeważają ogniskowy rozrost guzkowy (*focal nodular hyperplasia* – FNH) i gruczolaki (*hepatocellular adenoma* – HCA). Trudności z identyfikacją tych zmian sprawiają, że konieczne są poszukiwania nowych metod diagnostycznych. W pracy opisano metody diagnozy FNH i HCA. Nowe immunohistochemiczne metody diagnostyczne w połączeniu z używanymi dotychczas pomogą w rozpoznaniu i planowaniu leczenia.

SŁOWA KLUCZOWE: ogniskowy rozrost guzkowy, gruczolak wątrobowokomórkowy.

ABSTRACT

Benign liver tumors dominate among all focal lesions, the most frequent ones include focal nodular hyperplasia (FNH) and hepatocellular adenoma (HCA). Difficulties with the identification of these lesions makes it necessary to look for new diagnostic methods. This paper describes the methods of diagnosis for FNH and HCA. New immunohistochemistry diagnostic methods combined with the ones used so far will help the better diagnosis and treatment planning.

KEY WORDS: focal nodular hyperplasia, hepatocellular adenoma.

Spośród łagodnych zmian ogniskowych wątroby, takich jak naczyniaki, torbiele, guzki dysplastyczne czy ogniskowe stłuszczenie wątroby, gruczolak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular adenoma* – HCA) oraz ogniskowy rozrost guzkowy (*focal nodular hyperplasia* – FNH) wymagają szerszej uwagi. Relatywnie częste ich występowanie, nierzadkie kłopoty diagnostyczne i możliwość przemiany nowotworowej (w przypadku HCA) spowodowały wzrost zainteresowania hepatologów tymi patologiami.

Wątrobowokomórkowe łagodne zmiany ogniskowe są definiowane jako łagodna proliferacja hepatocytów i zalicza się do nich najczęściej FNH i HCA. Oba typy zmian mają wspólne cechy: częściej występują u kobiet niż u mężczyzn (8 : 1 dla FNH i 9 : 1 dla HCA, zwykle między 20. a 50. rokiem życia), w obu przypadkach zmiany powstają z proliferacji dojrzałych hepatocytów i pojawiają się w zdrowych komórkach wątroby [1–4]. Czynnikiem ryzyka dla obu rodzajów zmian jest stosowanie hormonoterapii zastępczej lub długotrwałe przyjmowanie doustnych leków antykoncepcyjnych zawierających duże dawki estrogenów. Tłumaczy to ich częstsze występowanie w krajach wysokorozwiniętych. Obecnie epidemiologia występowania obu zmian może się zmieniać ze względu na pojawienie się trzeciej generacji środków antykoncepcyjnych o małej zawartości estrogenów oraz nowych czynników ryzyka, takich jak otyłość i nadużywanie alkoholu, które wiążą się z zapalną postacią HCA [5–8].

OGNISKOWY ROZROST GUZKOWY WĄTROBY

Ogniskowy rozrost guzkowy wątroby jest drugim pod względem częstości występowania, po naczyniaku litym, niezłośliwym guzem wątroby. Stwierdza się go

u 0,3% osób dorosłych. U dzieci stanowi 2% wszystkich guzów wątroby [9].

Ogniskowy rozrost guzkowy wątroby został po raz pierwszy opisany na początku 1900 r., na długo przed pojawieniem się doustnych środków antykoncepcyjnych. Częstość jego występowania utrzymywała się na stałym poziomie po wprowadzeniu doustnej antykoncepcji w 1960 r., w odróżnieniu od gwałtownego wzrostu częstości występowania HCA. W stanach, w których występuje duże stężenie hormonów płciowych u kobiet (ciąża, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych), zmiana może się jednak powiększać [10–12].

Etiologia nie jest do końca poznana. Najbardziej akceptowaną teorią dotyczącą pochodzenia FNH jest ta zaproponowana przez Wanlessa [4] – FNH może pochodzić z hiperplastycznej zmiany wywodzącej się z proliferacji poliklonalnych hepatocytów. Do proliferacji nieprawidłowych hepatocytów może prowadzić zwiększenie przepływu krwi spowodowane lokalną malformacją naczyń. Tłumaczy się to zwiększeniem ekspresji genu ANGPT1, odpowiedzialnego za tworzenie naczyń, w stosunku do jego antagonisty ANGPT2, co mogłoby sprzyjać angiogenezie [13, 14].

Ogniskowy rozrost guzkowy wątroby nie podlega przemianie złośliwej [15, 16]. Większość zmian (ok. 85%) jest mniejsza niż 5 cm (średni wymiar wynosi 3 cm). W ok. 80% zmiana jest pojedyncza, w pozostałych 20% stwierdza się mnogie ogniska [17–19].

W obrazie histopatologicznym stwierdza się zmiany guzowate, niemające torebki, utworzone przez hiperplastyczne hepatocyty, skupione wokół położonej centralnie blizny łącznotkankowej. W bliźnie przebiega stosunkowo duża tętnica zaopatrująca, która bywa widoczna również poza guzkiem. Od blizny odchodzą promieniste przegrody włókniste. Ogniskowy rozrost guzkowy wątroby nie zawiera gałęzi żyły wrotnej ani większych przewodów żółciowych [20].

Ogniskowy rozrost guzkowy wątroby nie powoduje żadnych objawów i zazwyczaj wykrywany jest w przypadkowo wykonanym badaniu ultrasonograficznym (USG). W rozpoznaniu FNH istotną rolę odgrywają badania radiologiczne. Ostateczne rozpoznanie ustala się po wykonaniu badania histopatologicznego po ewentualnym wycięciu zmiany. Biopsja cienkoigłowa w diagnostyce nie jest zalecana [21]. W postawieniu diagnozy pomocne są badania immunohistochemiczne [13, 22].

Ogniskowy rozrost guzkowy wątroby jest zazwyczaj bezobjawowym, łagodnym nowotworem z prawidłowym poziomem enzymów wątrobowych i markerów nowotworowych (AFP, CA19-9) [23]. Często towarzyszą mu naczyniaki wątroby (20% przypadków) [24], wieloguzkowy FNH spotyka się w około 20% przypadków [25, 26], natomiast rzadko występuje z HCA. Pojawia się on również w chorobie Rendu-Oslera, zespole Budda-Chiariego i w agenezji żyły wrotnej, jednak chociaż są to choroby związane z zaburzeniami naczyniowymi w wątrobie, nie należy ich zaliczać do czynników ryzyka [27, 28].

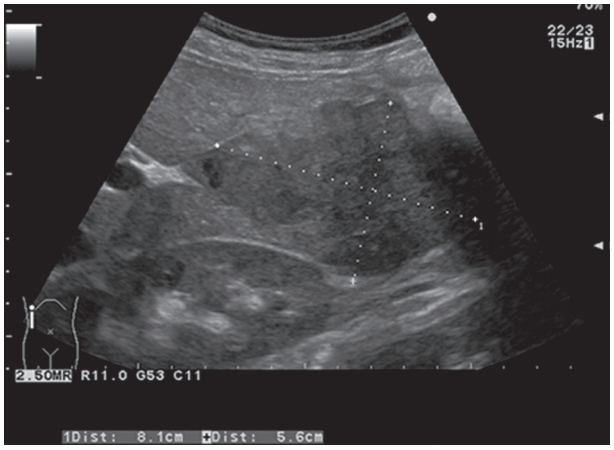
Głównym problemem klinicznym jest diagnostyka różnicowa FNH i innych łagodnych (HCA) lub złośliwych [rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC)] nowotworów wywodzących się z komórek wątrobowych. Radiologia stanowi podstawę rozpoznania FNH, a rezonans magnetyczny z kontrastem (*magnetic resonance imaging* – MRI) uznawany jest za złoty standard [21].

Ogniskowy rozrost guzkowy to zmiana najczęściej pojedyncza, o średnicy poniżej 50 mm. Nie ma torebki, nie występują ogniska krwawień i martwicy. Nie stwierdza się także zwapnień w obrębie guza. Zmiany są zazwyczaj izoechogeniczne, rzadziej hipo- lub hiperechogeniczne [23]. Często obserwuje się przemieszczenie naczyń przebiegających w bezpośrednim sąsiedztwie guza, co jest przydatne w diagnostyce zmian izoechogenicznych. Niestety charakterystyczna blizna centralna jest widoczna jedynie w ok. 20–30% przypadków jako hipo- lub hiperechogeniczna struktura [29], USG dopplerowskie uwidacznia naczynia w obrębie blizny [30–32].

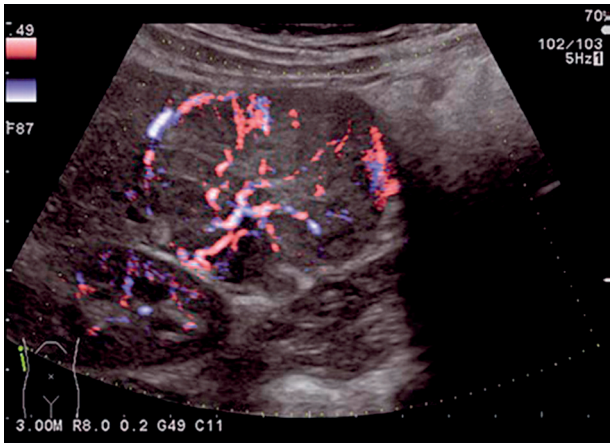
Ultrasonografia z kontrastem (*contrast-enhanced ultrasound* – CEUS) pozwala skuteczniej rozpoznać FNH w porównaniu ze standardowym badaniem USG [33]. Czułość CEUS we wprawnych rękach radiologa jest porównywalna z rezonansem magnetycznym [34]. Najbardziej typową cechą FNH jest obraz tzw. koła ze szprychami, utworzony przez przebiegającą centralnie tętnicę zaopatrującą z rozchodzącymi się promieniście w przegrodach łącznotkankowych naczyniami, która jest widoczna w USG w 80% przypadków. Typowy układ naczyń widoczny w USG umożliwia ustalenie jednoznacznego rozpoznania, jednak dla jego potwierdzenia wymagane jest wykonanie badania metodą tomografii komputerowej (*computed tomography* – CT) i/lub MRI (ryc. 1, 2).

W badaniu bez wzmocnienia kontrastowego FNH jest izodensyjny lub – rzadziej – hipodensyjny [35, 36]. W wielofazowej CT z kontrastem zmiana wykazuje jednorodne wzmocnienie w późnej fazie tętniczej z hipodensyjną blizną centralną, jeśli jest widoczna (blizna centralna stwierdzana jest w ok. 35–70% przypadków, częściej w większych zmianach). W późniejszych fazach (żyły wrotnej, miąższowej) staje się izodensyjna lub prawie izodensyjna w stosunku do miąższu wątroby. W fazie tętniczej blizna się nie wzmacnia. W fazach późniejszych blizna ulega wzmocnieniu kontrastowemu, co wiąże się z obecnością tkanki łącznej.

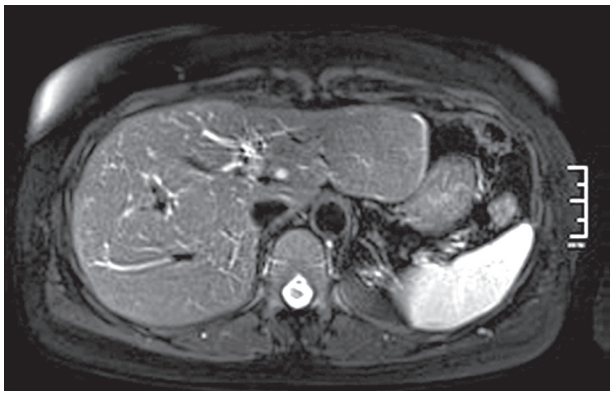
W badaniu MRI z kontrastem FNH widoczny jest jako zmiana ze zbliżonym sygnałem do miąższu wą-



RYCINA 1. Ultrasonografia – ogniskowy przerost guzkowy z niewielką blizną centralną



RYCINA 2. Ultrasonografia metodą Dopplera – ogniskowy przerost guzkowy, typowe unaczynienie zmiany



RYCINA 3. Rezonans magnetyczny – ogniskowy przerost guzkowy lewego płata wątroby. W obrazach T2-zależnych widoczna hiperintensywna blizna

troby (jest izo- lub nieco hipointensywny w obrazach T1-zależnych i izo- lub nieco hiperintensywny w obrazach T2-zależnych) [37]. Blizna centralna (widoczna w ponad 50% przypadków) jest wyraźnie hiperintensywna w obrazach T2-zależnych, widoczna zazwyczaj w zmianach > 3 cm [38]. W fazie tętniczej badania dynamicznego zmiana ulega silnemu, jednorodnemu (z wyjątkiem blizny centralnej) przejściowemu wzmocnieniu kontrastowemu. Zmiana jest izointensywna w fazie wrotnej i miąższowej [39–42]. Powyższy obraz badania MRI i dodatkowo brak torebki w praktyce spełnia kryteria FNH bez badania histologicznego. Niektóre FNH nie wykazują jednak typowych cech i wymagają biopsji dla potwierdzenia rozpoznania. Interpretacja biopsji może być jednak również trudna ze względu na małe rozmiary nowotworu lub brak blizny włóknistej. Immunohistochemiczne barwienie syntetazy glutaminy i jej rozmieszczenie w hepatocycie jest przydatne w diagnostyce problematycznych ognisk FNH (ryc. 3).

W diagnostyce różnicowej pomocne jest zastosowanie kontrastu hepatotropowego, zawierającego czynne hepatocyty. W badaniu tym FNH ulega wzmocnieniu kontrastowemu w fazie wątrobowej, przeciwnie do gruczolaka, gdzie wzmocnienie w tej fazie zależy od rodzaju użytego środka kontrastowego (Gd-BOPTA, Gd-EOB-DTPA, Mn-DPDP) [43, 44]. Wzmocnieniu nie ulega natomiast, utworzona z tkanki łącznej, blizna centralna [45, 46].

Większość zmian FNH wymaga jedynie obserwacji. Historia naturalna FNH pokazuje, że wielkość guza jest na ogół stabilna. W związku z tym pacjenci z FNH nie wymagają dalszego postępowania klinicznego i radiologicznego, jeśli wstępna diagnoza jest pewna. Wyjątkowo, duże zmiany FNH mogą powodować bóle brzucha i uciskać drogi żółciowe i naczynia [47–49].

Ewentualne leczenie polega na operacyjnym usunięciu zmiany. Preferowane są ograniczone resekcje wątroby, tj. segmentektomie, bisegmentektomie lub resekcje nieanatomiczne. Rzadziej wykonywane są rozległe resekcje wątroby [50–52].

Wskazania do operacji obejmują:

1) krwotok z guza do jamy otrzewnej lub niekiedy do guza (jeżeli możliwe – resekcja wątroby, częściej doraźnie tamponada serwetami i ponowna operacja),

2) wątpliwości diagnostyczne, zwłaszcza podejrzenie nowotworu złośliwego,

3) planowana w przyszłości ciąża (wskazanie względne),

4) zmiana > 10 cm,

6) powiększanie się guza po zaprzestaniu przyjmowania doustnych środków antykoncepcyjnych.

- Najistotniejszymi wskazaniami do operacji są 2 pierwsze, pozostałe są wskazaniami względnymi.

GRUCZOLAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY

Gruczolaki wątroby są rzadkimi zmianami łagodnymi, powstającymi w prawidłowej wątrobie głównie u kobiet w wieku 15–45 lat, które przyjmują długo-

trwale doustne środki antykoncepcyjne – 30–40 kobiet na 1 000 000 (wśród niestosujących tych leków u ok. 1 kobiety na 1 000 000). Wprowadzenie środków antykoncepcyjnych z mniejszą dawką estrogenów spowodowało zmniejszenie częstości występowania HCA, a po ich odstawieniu przeważnie obserwuje się redukcję lub zanik zmian [8, 53, 54]. Wyjątkowo gruczolaki opisywane są u mężczyzn przyjmujących preparaty anaboliczne i leki zawierające androgeny.

Wielkość i liczba zmian HCA w wątrobie jest zróżnicowana. Gruczolaki wątroby najczęściej pojawiają się w prawym płacie, pod torebką wątroby (75%). Same guzy zazwyczaj nie mają torebki, otacza je jedynie tzw. torebka rzekoma, uformowana przez uciśnięty miąższ wątroby. Z objawów klinicznych najczęściej stwierdza się ból w nadbrzuszu po stronie prawej, związany z pęknięciem gruczolaka. Przeważnie przebieg jest bezobjawowy, HCA są wykrywane przypadkowo. Jeśli gruczolak jest bardzo duży, to wyczuwa się guz pod prawym łukiem żebrowym. Pierwszym objawem choroby może być krwawienie do jamy otrzewnej wskutek samoistnego pęknięcia guza.

Gruczolak wątroby może być pojedynczy lub mnogi. Obecność wielu (powyżej 10) gruczolaków określa się terminem gruczolakowatości (*adenomatosis*) (w ok. 20% przypadków). Gruczolakowatość nie wiąże się ze stosowaniem steroidów. Ryzyko rozwoju HCC jest zwiększane się w tej grupie chorych. Obraz poszczególnych zmian w gruczolakowatości przypomina obraz pojedynczych gruczolaków. Klinicznie istotne krwawienie występuje w 20–25% przypadków. Złośliwa transformacja gruczolaka w HCC jest rzadkim, ale dobrze udokumentowanym zjawiskiem – w materiale ponad 1600 chorych wystąpiła w 4,2% wszystkich przypadków i w 4,5% usuniętych gruczolaków [55]. Inni autorzy uważają, że ryzyko jest większe, i podają odsetek wynoszący 10%. Ryzyko wzrasta w przypadku guzów o wymiarach przekraczających 5 cm [56–58]. Ryzyko transformacji zależy od podtypu HCA i współistnienia czynników ryzyka (galaktozemia, choroba spichrzeniowa glikogenu typu I oraz przyjmowanie steroidów anabolicznych sprzyja przemianie w HCC). Odstawienie leków hormonalnych zmniejsza, ale nie likwiduje ryzyka przemiany w HCC [56–58]. Gruczolaki wątroby można podzielić na cztery główne podtypy według ich cech genetycznych i fenotypowych [59, 60]. Klasyfikacja ta została niedawno wprowadzona i znana jest jako nowa klasyfikacja Bordeaux:

1) HNF1A – tzw. gruczolaki zmutowane, stanowią 30–40% wszystkich gruczolaków. Mutacja zachodzi w HNF1A (*hepatocyte nuclear factor 1α*). Gen HNF1A koduje hepatocytowy czynnik jądrowy 1 (HNF1α), czynnik transkrypcyjny, który wiąże się z różnicowaniem hepatocytów;

2) aktywowane β-kateniną HCA (β-HCA). Mutacja aktywowana β-kateniną występuje w 10–15% przypadków HCA. Genem docelowym β-kateniny jest Glul – białko kodujące syntetazy glutaminowe (GS), które ulega aktywacji;

3) zapalna postać HCA (IHCA) – stanowi ponad połowę przypadków HCA. Charakteryzuje się zwiększoną ekspresją białek związanych z zapaleniem, takich jak amyloid A w surowicy (SAA), białko C-reaktywne (CRP). U 10% pacjentów z IHCA współistnieje mutacja aktywowana β-kateniną;

4) HCA niesklasyfikowany – HCA bez zróżnicowania cech histologicznych i bez znanych mutacji. Stanowią mniej niż 10% wszystkich przypadków.

Podtypy związane z mutacją β-kateniną wykazują większe ryzyko transformacji nowotworowej HCA w HCC sięgające 45% [61–64].

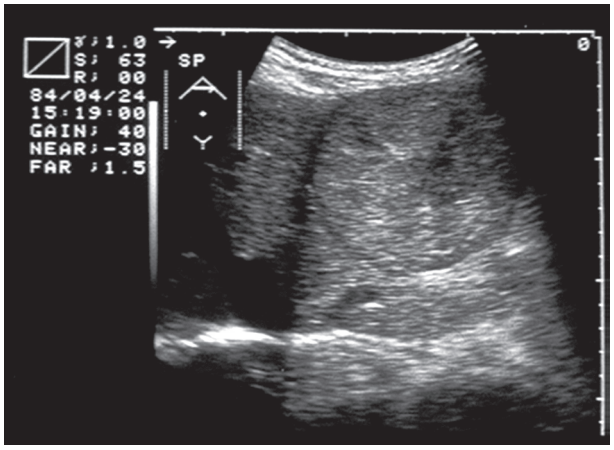
Nakłucie gruczolaka w celu pobrania materiału do badania histopatologicznego jest obarczone ryzykiem krwawienia. Pod względem skuteczności w rozpoznaniu gruczolaka biopsja cienkoigłowa znacząco ustępuje biopsji gruboigłowej. W badaniu histopatologicznym gruczolaki są guzami składającymi się z morfologicznie prawidłowych hepatocytów. Nierzadko zawierają zwiększoną ilość tłuszczu, glikogenu lub obszary krwotoczne. Należy pamiętać, że histologiczne odróżnienie gruczolaka od dobrze zróżnicowanego HCC może być bardzo trudne, a niekiedy niemożliwe nawet dla wprawnego histopatologa.

Wstępne rozpoznanie można ustalić na podstawie badań obrazowych nawet w 90% przypadków.

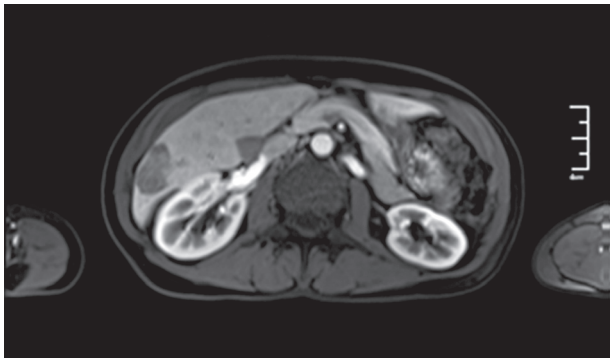
W badaniu USG cechy gruczolaka są niecharakterystyczne. Echogeniczność zmiany jest różna, co utrudnia rozpoznanie. Niewielkie guzy często są hipoechogenne. W świetle stwierdza się przestrzenie płynowe, po przebytym krwawieniu, często widoczne są duże zwapnienia. W badaniu dopplerowskim obserwuje się przepływ krwi w naczyniach zlokalizowanych głównie podtorebkowo. Częste jest obniżenie współczynnika pulsacyjności PI. Torebka guza może być widoczna w badaniu, a okoliczne tkanki są uciśnięte i modelowane (ryc. 4).

W CT bez wzmocnienia kontrastowego obserwuje się guz izo- lub hipodensyjny, czasami z obszarami hiperdensyjnymi (w przypadku krwotoku), bardzo rzadko o gęstości typowej dla tłuszczu. W badaniu dynamicznym zmiany wykazują bogate unaczynienie, z wczesnym, często niejednorodnym, wzmocnieniem w fazie tętniczej. W niektórych przypadkach uwidacznia się torebka (rzekoma) otaczająca zmianę.

W diagnostyce HCA pierwszym wyborem wydaje się jądrowy rezonans magnetyczny (*nuclear magnetic resonance* – NMR). W obrazach T1-zależnych gruczolaki są izo- lub hiperintensywne, często niejednorod-



RYCINA 4. Ultrasonografia – gruczolak wątroby



RYCINA 5. Rezonans magnetyczny – gruczolak 6. segmentu wątroby. Niejednorodne wzmocnienie w fazie tętniczej

ne. Stwierdzenie wzmocnionego sygnału przemawia za przebytym krwotokiem lub obecnością tłuszczu. W 1/3 guzów widoczna jest hipointensywna torebka (rzekoma). W obrazach T2-zależnych guzy są hiperintensywne i niejednorodne. Obszary martwicy w guzie cechuje silny sygnał. W ok. 1/3 przypadków stwierdza się hipointensywną włóknistą torebkę rzekomą (ryc. 5).

W badaniu dynamicznym obserwuje się, podobnie jak w CT, wczesne, często niejednorodne wzmocnienie w fazie tętniczej [65].

Radiologiczna diagnostyka różnicowa HCA powinna się opierać na NMR z podaniem kontrastu hepatotropowego Gd-BOPTA (*gadobenate dimeglumine*) lub Mn-DPDP (*mangafodipir trisodium*). Większość gruczolaków, w przeciwieństwie do FNH, nie wykazuje wzmocnienia kontrastowego po podaniu Gd-BOPTA. Brak wzmocnienia jest prawdopodobnie wynikiem braku przewodów żółciowych w gruczolakach, natomiast gromadzący się w komórkach gruczolaka Mn-DPDP daje obraz wzmocnienia zmiany [43, 44].

W mniej niż w 10% przypadków radiologiczna diagnostyka różnicowa FNH, HCA i HCC może być niedostateczna. Konieczne jest wtedy wykonanie biopsji z barwieniem standardowym i/lub immunohistochemicznym, interpretowanej przez doświadczonego patologa wątroby [59]. Należy mieć pewność, że biopsja została pobrana ze zmiany. Dlatego też zaleca się, aby jednocześnie pobierać biopsję zdrowej wątroby. Jeśli wynik biopsji jest niejednoznaczny, konieczna jest operacja i wycięcie zmiany.

Gruczolak wątroby jest uznawany za zmianę łagodną, jednak ze względu na możliwość krwotoku i zezłośliwienia guzy o średnicy przekraczającej 5 cm, położone podtorebkowo oraz budzące wątpliwości diagnostyczne powinny być usunięte. Również gruczolaki związane z mutacją β-kateniny, wykazujące większe ryzyko transformacji nowotworowej, powinny być leczone operacyjnie.

Zakres planowanej operacji powinien uwzględniać wielkość i umiejscowienie zmiany, ale należy dążyć do resekcji anatomicznych (wycięć segmentalnych). Obok zabiegów resekcyjnych stosowane jest również leczenie embolizacyjne i termoablacja [65, 66]. W przypadku mniejszych guzów prowadzi się leczenie zachowawcze oparte na przerwaniu terapii hormonalnej i obserwacji.

Przyjętą, ale dyskusyjną formą terapii gruczolakowatości jest również przeszczepienie wątroby. W *European Liver Transplant Registry* (ELTR) do 2014 r. przedstawiono dane 49 pacjentów z gruczolakowatością, u których wykonano transplantację z dobrym rezultatem [67].

W ciągu ostatnich 10 lat włożono dużo wysiłku w scharakteryzowanie i zrozumienie patofizjologii łagodnych wątrobowokomórkowych zmian ogniskowych, czego efektem jest chociażby powstanie klasyfikacji Bordeaux HCA. Duży postęp odnotowano również w diagnostyce radiologicznej, co pozwala na ustalenie rozpoznania bez konieczności wykonywania często ryzykownej biopsji. Zapewne dalsze badania z zakresu genetyki molekularnej i immunohistochemii łagodnych zmian wątrobowokomórkowych umożliwią w przyszłości skuteczniejszą ich diagnostykę i leczenie.

PIŚMIENNICTWO

1. Rebouissou S, Bioulac-Sage, P, Zucman-Rossi J. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. J Hepatol 2008; 48: 163-70.
2. Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. Hepatology 1990; 11: 787-97.
3. Karhunen PJ. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. J Clin Pathol 1986; 39: 183-8.
4. Wanless IR, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. Hepatology 1985; 5: 1194.
5. Mathieu D, Kobeiter H, Cherqui D, et al. Oral contraceptive intake in women with focal nodular hyperplasia of the liver. Lancet 1998; 352: 1679-80.

6. Mathieu D, Kobeiter H, Maison P, et al. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. Gastroenterology 2000; 118: 560-4.
7. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma (The role of oral contraceptive use). JAMA 1979; 242: 644-8.
8. Heinemann LA, Weimann A, Gerken G, et al. Modern oral contraceptive use and benign liver tumors: the German Benign Liver Tumor Case-Control Study. Eur J Contracept Reprod Health Care 1998; 3: 194-200.
9. Reymond D, Plaschkes J, Lüthy AR, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver in children: review of follow-up and outcome. J Pediatr Surg 1995; 30: 1590-3.
10. Fechner RE. Benign hepatic lesions and orally administered contraceptives. A report of seven cases and a critical analysis of the literature. Hum Pathol 1977; 8: 255-68.
11. Ishak KG. Hepatic neoplasms associated with contraceptive and anabolic steroids in carcinogenic hormones. In: Recent results in cancer research. Lingeman CH (ed). Springer-Verlag, New York 1979; 73.
12. Geders JM, Haque S, Tesi RJ, et al. A young man with a solitary hepatic mass. Hepatology 1995; 22: 655-9.
13. Rebouissou S, Couchy G, Libbrecht L, et al. The beta-catenin pathway is activated in focal nodular hyperplasia but not in cirrhotic FNH-like nodules. J Hepatol 2008; 49: 61-71.
14. Paradis V, Bieche I, Dargere D, et al. A quantitative gene expression study suggests a role for angiopoietins in focal nodular hyperplasia. Gastroenterology 2003; 124: 651-9.
15. Wanless IR. Nodular regenerative hyperplasia, dysplasia, and hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol 1996; 91: 836-7.
16. Rubin RA, Mitchell DG. Evaluation of the solid hepatic mass. Med Clin North Am 1996; 80: 907-28.
17. Craig J, Peters R, Edmundson H. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts, Fasc 26, 2nd ed., DC Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 1989; 6.
18. Nguyen BN, Fléjou JF, Terris B, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. Am J Surg Pathol 1999; 23: 1441-54.
19. Goodman ZD. Benign tumors of the lver. In: Neoplasms of the liver. Okuda K, Ishak KD (red.), Springer, Tokyo 1987; 105.
20. Kondo F, Nagao T, Sato T, et al. Etiological analysis of focal nodular hyperplasia of the liver, with emphasis on similar abnormal vasculatures to nodular regenerative hyperplasia and idiopathic portal hypertension. Pathol Res Pract 1998; 194: 487-95.
21. Navarro AP, Gomez D, Lamb CM, et al. Focal nodular hyperplasia: a review of current indications for and outcomes of hepatic resection. HPB (Oxford) 2014; 16: 503-11.
22. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Rullier A, et al. Over-expression of glutamine synthetase in focal nodular hyperplasia: a novel easy diagnostic tool in surgical pathology. Liver Int 2009; 29: 459-65.
23. Cherqui D, Rahmouni A, Charlotte F, et al. Management of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in young women: a series of 41 patients with clinical, radiological, and pathological correlations. Hepatology 1995; 22: 1674-81.
24. Vilgrain V, Uzan F, Brancatelli G, et al. Prevalence of hepatic hemangioma in patients with focal nodular hyperplasia: MR imaging analysis. Radiology 2003; 229: 75-9.
25. Vilgrain V, Uzan F, Brancatelli G, et al. Prevalence of hepatic hemangioma in patients with focal nodular hyperplasia: MR imaging analysis. Radiology 2003; 229: 75-9.
26. Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, et al. Focal nodular hyperplasia: CT findings with emphasis on multiphasic helical CT in 78 patients. Radiology 2001; 219: 61-8.
27. Chandler TM, Heran MK, Chang SD, et al. Multiple focal nodular hyperplasia lesions of the liver associated with congenital absence of the portal vein. Magn Reson Imaging 2011; 29: 881-6.
28. Buscarini E, Danesino C, Plauchu H, et al. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Ultrasound Med Biol 2004; 30: 1089-97.
29. Shamsi K, De Schepper A, Degryse H, Deckers F. Focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic findings. Abdom Imaging 1993; 18: 32-8.
30. Wang LY, Wang JH, Lin ZY, et al. Hepatic focal nodular hyperplasia: findings on color Doppler ultrasound. Abdom Imaging 1997; 22: 178-81.
31. Quaia E. The real capabilities of contrast-enhanced ultrasound in the characterization of solid focal liver lesions. Eur Radiol 2011; 21: 457-62.
32. Kang HS, Kim BK, Shim CS. Focal nodular hyperplasia: with a focus on contrast enhanced ultrasound. Korean J Hepatol 2010; 16: 414-7.
33. Bernatik T, Seitz K, Blank W, et al. Unclear focal liver lesions in contrast-enhanced ultrasonography: lessons to be learned from the DEGUM multicenter study for the characterization of liver tumors. Ultraschall Med 2010; 31: 577.
34. Seitz K, Bernatik T, Strobel D, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions in clinical practice (DEGUM Multicenter Trial): CEUS vs. MRI – a prospective comparison in 269 patients. Ultraschall Med 2010; 31: 492-9.
35. Mergo PJ, Ros PR. Benign lesions of the liver. In: The radiologic clinics of north America. W.B. Saunders, Philadelphia 1998; 36: 319-31.
36. Carlson SK, Johnson CD, Bender CE, Welch TJ. CT of focal nodular hyperplasia of the liver. AJR Am J Roentgenol 2000; 174: 705-12.
37. Mattison GR, Glazer GM, Quint LE, et al. MR imaging of hepatic focal nodular hyperplasia: characterization and distinction from primary malignant hepatic tumors. AJR Am J Roentgenol 1987; 148: 711-5.
38. Buetow PC, Pantongrag-Brown L, Buck JL, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 1996; 16: 369-88.
39. Irie H, Honda H, Kaneko K, et al. MR imaging of focal nodular hyperplasia of the liver: value of contrast-enhanced dynamic study. Radiat Med 1997; 15: 29-35.
40. Mahfouz AE, Hamm B, Taupitz M, Wolf KJ. Hypervascular liver lesions: differentiation of focal nodular hyperplasia from malignant tumors with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. Radiology 1993; 186: 133-8.
41. Rummeny E, Weissleder R, Sironi S, et al. Central scars in primary liver tumors: MR features, specificity, and pathologic correlation. Radiology 1989; 171: 323-6.
42. Mathieu D, Rahmouni A, Anglade MC, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: assessment with contrast-enhanced TurboFLASH MR imaging. Radiology 1991; 180: 25-30.
43. Haimer M, Wächtler M, Platzek I, et al. Added value of Gd-EOB-DTPA-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in evaluation of focal solid hepatic lesions. BMC Med Imaging 2013; 13: 41.
44. Scharitzer M, Schima W, Schober E, et al. Characterization of hepatocellular tumors: value of mangafodipir-enhanced magnetic resonance imaging. J Comput Assist Tomogr 2005; 29: 181-90.
45. Haimerl M, Wächtler M, Zeman F, et al. Quantitative evaluation of enhancement patterns in focal solid liver lesions with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. PLoS One 2014; 9: e100315.

46. Haimerl M, Wächtler M, Platzek I, et al. Added value of Gd-EOB-DTPA-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in evaluation of focal solid hepatic lesions. BMC Med Imaging 2013; 13: 41.
47. Weimann A, Ringe B, Klempnauer J, et al. Benign liver tumors: differential diagnosis and indications for surgery. World J Surg 1997; 21: 983-90.
48. Di Stasi M, Caturelli E, De Sio I, et al. Natural history of focal nodular hyperplasia of the liver: an ultrasound study. J Clin Ultrasound 1996; 24: 345-50.
49. Leconte I, Van Beers BE, Lacrosse M, et al. Focal nodular hyperplasia: natural course observed with CT and MRI. J Comput Assist Tomogr 2000; 24: 61-6.
50. Belghiti J, Pateron D, Panis Y, et al. Resection of presumed benign liver tumours. Br J Surg 1993; 80: 380-3.
51. De Carlis L, Pirotta V, Rondinara GF, et al. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: diagnosis and criteria for treatment. Liver Transpl Surg 1997; 3: 160-5.
52. Perrakis A, Demir R, Muller V, et al. Management of the focal nodular hyperplasia of the liver: evaluation of the surgical treatment comparing with observation only. Am J Surg 2012; 204: 689-96.
53. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma (The role of oral contraceptive use). JAMA 1979; 242: 644-8.
54. Svrcek M, Jeannot E, Arrive L, et al. Regressive liver adenomatosis following androgenic progestin therapy withdrawal: a case report with a 10-year follow-up and a molecular analysis. Eur J Endocrinol 2007; 156: 617-21.
55. Stoot JAMB, Coelen RJS, de Jong MC, Dejong CHC. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma casus. HPB 2010; 12: 509-22.
56. Dancyngier H. Primary tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. In: Clinical hepatology 2010. Dancyngier H (ed.), Springer, Heidelberg 2010; 1271-305.
57. Cieszanowski AW, Gołębiowski M, Małkowski P, Zieniewicz K (red.). Guzy łagodne. Diagnostyka. PZWL, Warszawa 2010.
58. Belghiti J. Focal nodular hypersplasia & hepatocellular adenoma. EASL Postgraduated Course: Liver Tumors. EASL 44th Annual Meeting Copenhagen, Denmark 2009; 59-63.
59. Balabaud C, Al-Rabih WR, Chen PJ, et al. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma around the world viewed through the scope of the immunopathological classification. Int J Hepatol 2013; 2013: 268625.
60. Nault JC, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Hepatocellular benign tumors – from molecular classification to personalized clinical care. Gastroenterology 2013; 144: 888-902.
61. Colnot S, Decaens T, Niwa-Kawakita M, et al. Liver-targeted disruption of Apc in mice activates beta-catenin signaling and leads to hepatocellular carcinomas. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 17216-21.
62. Nault JC, Zucman-Rossi J. Genetics of hepatobiliary carcinogenesis. Semin Liver Dis 2011; 31: 173-87.
63. Rebouissou S, Amessou M, Couchy G, et al. Frequent in-frame somatic deletions activate gp130 in inflammatory hepatocellular tumours. Nature 2009; 457: 200-4.
64. Guichard C, Amaddeo G, Imbeaud S. et al. Integrated analysis of somatic mutations and focal copy-number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma. Nat Genet 2012; 44: 694-8.
65. Kim YI, Chung JW, Park JH. Feasibility of transcatheter arterial chemoembolization for hepatic adenoma. J Vasc Interv Radiol 2007; 18: 862-7.
66. Rocourt DV, Shiels WE, Hammond S, Besner GE. Contemporary management of benign hepatic adenoma using percutaneous radiofrequency ablation. J Pediatr Surg 2006; 41: 1149-52.
67. Chiche L, David A, ELTR group. Liver adenomatosis: follow up, resection or transplantation. Prague Hepatology Meeting 2014.

PRACA POGLĄDOWA

Zasady postępowania w przypadku zmian ogniskowych wątroby u dzieci

Clinical approach in focal liver lesions in children

Piotr Czubkowski
Irena Jankowska
Joanna Pawłowska

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka", Warszawa

ADRES DO KORESPONDENCJI: Piotr Czubkowski, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka", al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, e-mail: piotr.czubkowski@mp.pl

STRESZCZENIE

Guzy wątroby są stosunkowo rzadkie u dzieci, ale ich różnorodność pod względem diagnostyki i leczenia często jest dużym wyzwaniem nawet dla doświadczonych klinicystów. Pierwotne zmiany ogniskowe wątroby mogą mieć charakter łagodny, złośliwy, infekcyjny bądź nieokreślony, z ryzykiem przemiany nowotworowej. Odrębną grupę stanowią przerzuty do wątroby, które są najczęstszą przyczyną diagnostyki zmian ogniskowych zarówno u dzieci, jak i dorosłych. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić przede wszystkim wiek dziecka, objawy kliniczne, przewlekłą chorobę wątroby lub inne czynniki ryzyka, stężenie α-fetoproteiny (AFP) badań obrazowych.

SŁOWA KLUCZOWE: guzy wątroby, naczyniak, ogniskowy rozrost guzkowy.

ABSTRACT

Paediatric hepatic tumors are rare, but its clinical diversity is often challenging in clinical practice. Liver lesions can be clasified into benign, malignant, infectious and indeterminate with the potential of malignant transformation. The most common however are metastatic tumors, same as in the adult population. The differential clinical approach must involve the age, clinical presentation, underlying liver disease, serum α-fetoprotein level and imaging characteristics.

KEY WORDS: liver tumors, hemangioma, focal nodular hyperplasia.

WPROWADZENIE

Guzy wątroby są stosunkowo rzadkie u dzieci i stanowią zaledwie 1–2% wszystkich guzów pediatrycznych. Około 70% to nowotwory złośliwe, co podkreśla znaczenie pilnej diagnostyki i wyjaśnienia każdej zmiany ogniskowej wątroby. Charakter zmian może być łagodny, złośliwy, infekcyjny bądź nieokreślony. Odrębną grupę stanowią przerzuty, które są najczęstszą przyczyną diagnostyki guzów wątroby zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Do głównych zmian łagodnych należą torbiele, naczyniaki oraz ogniskowy rozrost guzkowy (*focal nodular hyperplasia* – FNH) (tab. 1). Najczęstsze nowotwory złośliwe to: wątrobiak zarodkowy (*hepatoblastoma* – HBL) oraz rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC).

Obraz kliniczny guzów wątroby jest zmienny i zależy od wielkości zmiany oraz ewentualnych chorób współtowarzyszących. Do najczęstszych objawów zalicza się: powiększenie obwodu brzucha, powiększenie wątroby, śledziony, węzłów chłonnych bądź też wyczuwalna przez powłoki brzuszne patologiczna masa. Przebieg może być również bezobjawowy, a wstępne rozpoznanie ustala się wówczas przypadkowo podczas badania ultrasonograficznego (USG) z innych wskazań. Jeśli dojdzie do znacznego wzrostu guza, mogą pojawić się dolegliwości bólowe, niedrożność dróg żółciowych, niedrożność żyły głównej dolnej, utrudnienie oddychania lub trudności z karmieniem. W przypadku dużych naczyniaków i potworniaków istnieje ryzyko wystąpienia krwotoku do guza, niewydolności objętościowej serca, tworzenia się przecieków tętniczo-żylnych oraz zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (zespół Kasabacha-Merritt). Przebieg tych powikłań często jest bardzo burzliwy i wymaga natychmiastowego leczenia. Należy zawsze

TABELA 1. Łagodne zmiany ogniskowe wątroby u dzieci, rozpoznanie i leczenie wg Christison-Lagay [3]

Rozpoznanie	Liczba	Rozpoznanie przez badania obrazowe	Rozpoznanie przez biopsję	Rozpoznanie w trakcie resekcji lub transplantacji	Leczenie zachowawcze	Leczenie chirurgiczne, transplantacja	Obserwacja (zakres) [miesiące]
naczyniaki	16	15	1	0	7	3	8 (1–81)
FNH	15	6	4	5	0	7	16 (4–48)
torbiele	6	5	0	1	1	1	4 (2–60)
hamartoma	4	0	0	4	0	4	30 (4–68)
NRH	3	2	1	0	0	0	9 (2–25)
gruczolak	2	0	0	2	0	2	3 (2–3)
malformacja naczyniowa	2	2	0	0	0	1	16 (12–20)
pozostałe	5	1	1	3	1	3	5 (1–40)
razem	53	31	7	15	9	22	9 (1–81)

FNH (focular nodular hyperplasia) – ogniskowy rozrost guzkowy, NRH (nodular regenerative hyperplasia) – guzkowy przerost regeneracyjny.

zwrócić uwagę na kliniczne cechy przewlekłego uszkodzenia lub marskości wątroby, takie jak: rumień dłoni, „pajączki" naczyniowe skóry, palce pałeczkowate czy też poszerzenie naczyń żylnych na tułowiu i splenomegalię w przypadku rozwoju nadciśnienia wrotnego.

ZMIANY ŁAGODNE

Zmiany łagodne, które stanowią ok. 30% wszystkich guzów wątroby, to najczęściej guzy naczyniowe, FNH oraz torbiele [1, 2].

Naczyniaki niemowlęce są najczęstszymi łagodnymi guzami wątroby u dzieci, szczyt zachorowań przypada między 3. a 6. miesiącem życia. Obecnie wiele z tych zmian jest już rozpoznawanych prenatalnie. Charakterystyczny jest szybki wzrost guza po urodzeniu do ok. 9.–12. miesiąca, po czym następuje powolna inwolucja przez kolejne 5–7 lat [3]. Do typowych objawów klinicznych zalicza się rozdęcie brzucha, wymioty, powiększenie wątroby, niewydolność krążenia, niedokrwistość, koagulopatię ze zużycia oraz współwystępujące naczyniaki skóry. Charakterystyczna jest również niedoczynność tarczycy, wynikająca z nasilonego katabolizmu trójjodotyroniny [4]. Histologicznie można wyróżnić naczyniaki jamiste (*hemangioma cavernosum*), w których dochodzi do rozrostu drobnych naczyń krwionośnych. Jest to typ łagodny, odpowiadający budową histologiczną oraz charakterystyką wzrostu naczyniakom skórnym. Naczyniaki z komórek śródbłonka (*hemangioendotelioma*) charakteryzują się zdecydowanie bardziej agresywnym wzrostem, wiążą się z większym ryzykiem zezłośliwienia i przerzutów, a odległe rokowanie jest niepewne. W ok. 10–20% może również dochodzić do poważnych, zagrażających życiu powikłań [1]. W leczeniu stosuje się steroidy, propranolol, embolizację, resekcję chirurgiczną, a nawet transplantację wątroby [4–6].

Ogniskowy przerost guzkowy stanowi zaledwie ok. 2% przypadków pierwotnych guzów wątroby u dzieci. Etiopatogeneza nie jest do końca poznana, jednak pod uwagę bierze się niespecyficzną hiperplazję hepatocytów w odpowiedzi na zmiany ukrwienia wynikające z anomalii naczyniowych. Ze względu na częstsze występowanie FNH u dzieci po leczeniu onkologicznym może on mieć również związek z chemioterapią oraz radioterapią.

Najczęściej przebieg jest bezobjawowy, a rozpoznanie ustala się przypadkowo. Około 65% pacjentów z guzem o średnicy przekraczającej 7 cm ma dolegliwości i najczęściej są to bóle brzucha, rzadziej osłabienie i utrata masy ciała [7].

Ogniskowy przerost guzkowy wymaga wyłącznie obserwacji, a resekcje są wykonywane w przypadku pojawienia się objawów klinicznych lub zmiany charakteru guza w kontrolnych badaniach obrazowych. Czasami może dochodzić również do spontanicznej inwolucji zmiany [8, 9].

Gruczolak wątroby jest bardzo rzadko rozpoznawany u dzieci. Pojawia się powyżej 12. roku życia i może być związany ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych, glikogenozą typu 1 oraz cukrzycą. Zwykle przebiega bezobjawowo, ale może dojść do spontanicznego pęknięcia i krwawienia do otrzewnej (10%). Ponieważ dodatkowo istnieje ryzyko przemiany nowotworowej w HCC, leczenie polega na resekcji guza [10].

Guzkowy przerost regeneracyjny (*nodular regenerative hyperplasia* – NRH) charakteryzuje się wieloogniskowym przerostem hepatocytów tworzących guzki o średnicy 0,1–4 cm. Rozwój zmian wiąże się z zaburzeniami naczyniowymi i często współwystępu-

je w zespole Budda-Chiariego, patologicznych połączeniach wrotno-systemowych, chorobach mieloproliferacyjnych, wrodzonym włóknieniu wątroby oraz niedrożności dróg żółciowych [11, 12].

Guzkowy przerost regeneracyjny wymaga regularnej kontroli i ewentualnej interwencji w przypadku zmiany charakteru radiologicznego bądź przy pojawieniu się objawów klinicznych. W niektórych sytuacjach w celu ostatecznego rozpoznania konieczne jest wykonanie biopsji wątroby.

Mezenchymalny *hamartoma* to guz rozwijający się poniżej 2. roku życia, który zwykle objawia się bezbolesnym powiększeniem obwodu brzucha czasami z wyczuwalnym przez powłoki guzem. Najczęściej jest złożoną zmianą torbielowatą opisywaną radiologicznie jako obraz szwajcarskiego sera. Ze względu na dynamiczny wzrost oraz możliwość transformacji nowotworowej konieczna jest resekcja zmiany [13, 14].

Torbiele wątroby są jedną z częściej spotykanych zmian łagodnych. Mogą występować jako zmiany pojedyncze lub mnogie, szczególnie w niektórych zespołach chorobowych (tab. 2). Najważniejsze cechy torbieli prostej to jednorodne wypełnienie płynowe oraz cienka regularna ściana torbieli, bez zgrubień i przegród. Mogą wystąpić w każdym wieku, najczęściej są bezobjawowe i rozpoznawane przypadkowo podczas badań USG lub autopsji. Należy również pamiętać, że początkowe fazy chłoniaka mogą mieć charakter torbielowaty. W momencie rozpoznania powinno się wykonać badania serologiczne w kierunku bąblowicy oraz α-fetoproteiny (AFP), zwłaszcza gdy torbiel jest wielokomorowa, ma pogrubienia ściany lub niejednorodne wypełnienie. W przypadku torbieli prostej postępowanie jest zachowawcze i ogranicza się do okresowej obserwacji USG, chyba że wystąpią dolegliwości bólowe związane z szybkim wzrostem bądź krwawieniem do torbieli.

Ogniskowe stłuszczenie wątroby jako efekt gromadzenia się trójglicerydów w hepatocytach, podobnie jak ogniska hiposteatozy, ma zazwyczaj charakterystyczny obraz w USG. W przypadku rozpoznania należy przeprowadzić diagnostykę różnicową przyczyn stłuszczenia (tab. 3). Zwapnienia w wątrobie odpowiadają procesom zejściowym i wymagają osobnej diagnostyki różnicowej (tab. 4). W przypadku ropni obraz USG, przebieg kliniczny oraz wywiad najczęściej prowadzą do właściwego rozpoznania, jednak czasami występują trudności w różnicowaniu z naczyniakami lub chłoniakiem [15].

NOWOTWORY ZŁOŚLIWE

Złośliwe guzy wątroby stanowią nieznacznie powyżej 1% wszystkich rozpoznań onkologicznych u dzieci i zarazem trzecią co do częstości występowania grupę guzów w obrębie jamy brzusznej u dzieci. Według opracowań amerykańskich częstość ich rozpoznawania szacuje się na 0,4–1,9 na 1 milion dzieci rocznie [16]. Najczęstszym nowotworem u dzieci jest HBL, który odpowiada za przeszło 2/3 wszystkich pierwot-

TABELA 2. Rodzaje torbieli wątroby

torbiele pasożytnicze
torbiele niepasożytnicze:
torbiel prosta, pojedyncza lub mnoga
dziedziczne zespoły wielotorbielowatości:
wielotorbielowatość nerek typu dominującego (*autosomal dominant polycystic kidney disease* – ADPKD)
wielotorbielowatość nerek typu recesywnego (*autosomal recessive polycystic kidney disease* – ADPKD)
wrodzone włóknienie wątroby (*congenital hepatic fibrosis* – CHF)
wielotorbielowate zwyrodnienie wątroby (*polycystic liver disease* – PLD)
choroba/zespół Caroliego (*Caroli disease/syndrome*)
Inne: urazowe, nowotworowe

TABELA 3. Diagnostyka różnicowa przyczyn stłuszczenia wątroby u dzieci

mukowiscydoza
choroba Wilsona
zakażenie HCV
NASH/NAFLD
cukrzyca
żywienie pozajelitowe
otyłość
zaburzenia lipidowe
nowotwory

TABELA 4. Przyczyny zwapnień wątroby

przebyte zakażenia
ziarniniaki (gruźlica, bruceloza, histoplazmoza)
zakażenie CMV
toksoplazmoza
pneumocystoza
przewlekła choroba ziarniniakowa
guzy złośliwe
urazy, krwawienia do wątroby
zwapnienia w ścianach naczyń

nych guzów wątroby. Szczyt zachorowań przypada na 18. miesiąc życia [17]. Zdecydowanie rzadziej występuje HCC, którego częstość rozpoznawania zwiększa się powyżej 10. roku życia i który pojawia się głównie u pacjentów z grup ryzyka. Pozostałe nowotwory złośliwe wątroby występują u dzieci wyjątkowo rzadko (niezróżnicowany mięsak, mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy, *leiomyosarcoma, angiosarcoma*, potworniak złośliwy). Należy pamiętać, że każda przewlekła choroba wątroby zwiększa ryzyko nowotworzenia, prawdopodobnie ze względu na zwiększony „obrót" komórkowy. Zwiększone ryzyko występuje również w niektórych chorobach metabolicznych oraz zespołach genetycznych (tab. 5).

Wyniki leczenia HBL i HCC u dzieci istotnie się poprawiły, głównie za sprawą wieloośrodkowych badań ukierunkowanych na optymalizację diagnostyki i leczenia nowotworów złośliwych wątroby [18]. Leczenie polega na chemioterapii oraz całkowitej resekcji guza. Ostatnio zdecydowanie zwiększyła się również rola transplantacji wątroby w terapii tych guzów. Całkowita hepatektomia i transplantacja wątroby jest aktualnie najlepszym rozwiązaniem w przypadku nieresekcyjnych postaci HBL [19].

W HCC, który charakteryzuje się bardziej dynamicznym wzrostem, większym odsetkiem wznów po resekcji oraz słabą wrażliwością na chemioterapię, transplantacja wątroby daje szansę na pełne wyleczenie u wybranych pacjentów [20].

ZASADY POSTĘPOWANIA

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić przede wszystkim wiek oraz płeć dziecka, objawy kliniczne, przewlekłą chorobę wątroby lub inne czynniki ryzyka, stężenie AFP oraz wyniki badań obrazowych.

Najważniejszym pytaniem, na które należy sobie odpowiedzieć, jest to, czy zmiana ma charakter nowotworowy bądź potencjalnie nowotworowy. Wstępną diagnostykę opiera się na badaniu ultrasonograficznym (USG), które jest podstawową metodą diagnostyki, jak również dalszej obserwacji większości zmian ogniskowych wątroby. W razie wątpliwości uzupełnienie stanowi tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny lub biopsja wątroby (ryc. 1).

U dzieci USG najczęściej jest wykonywane z powodu bólów brzucha, przypadkowo stwierdzonego powiększenia wątroby lub śledziony, nieprawidłowych badań laboratoryjnych, a ostatnio coraz częściej jako badanie przesiewowe u zdrowych pacjentów. U pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka USG oraz badanie stężenia AFP są wykonywane regularnie i mają na celu wykrycie zmian nowotworowych we wczesnej fazie.

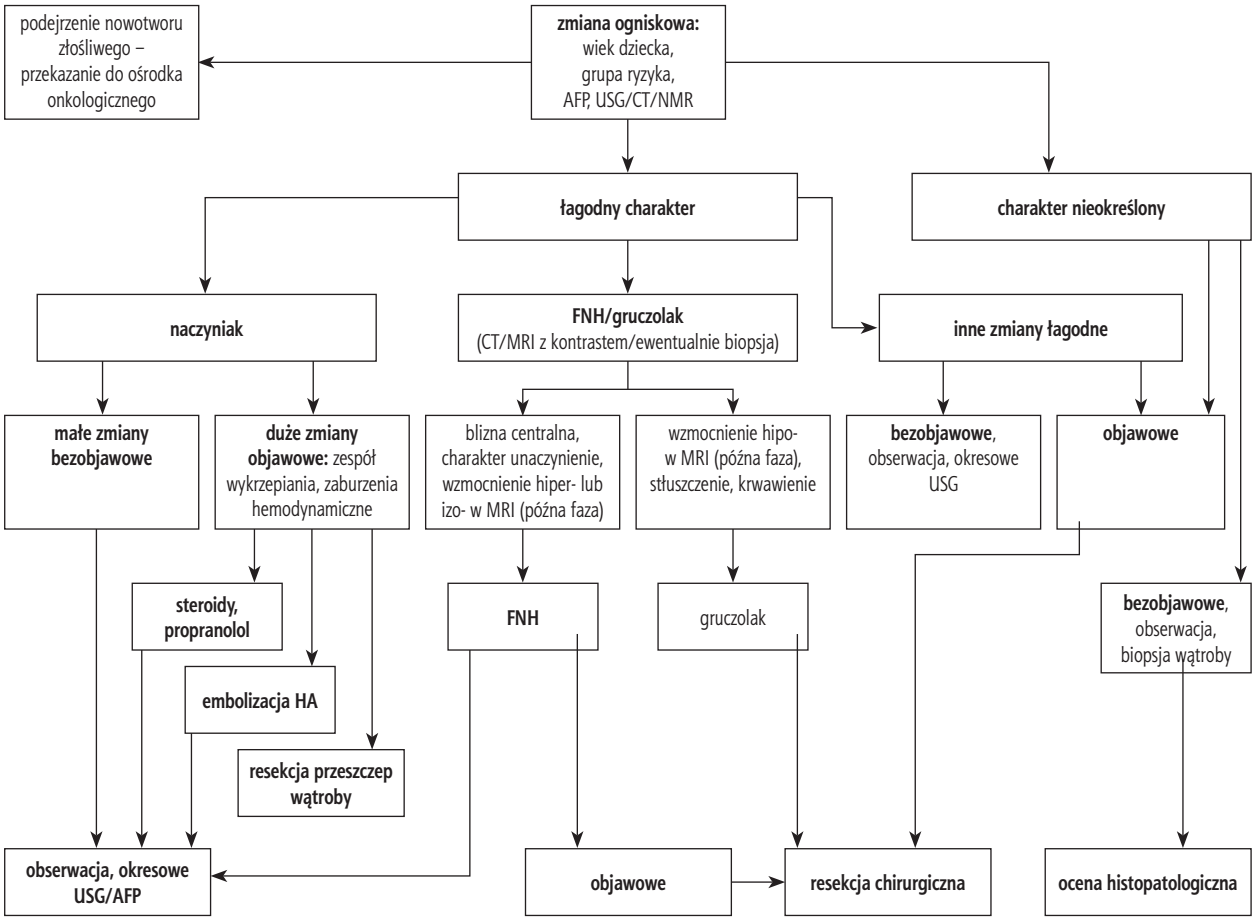
Ważnym uzupełnieniem ultrasonografii jest możliwość podania kontrastu i oceny wzmocnienia w czasie rzeczywistym (*contrast enhanced ultrasound* – CEUS), co nie jest możliwe w tomografii komputerowej czy rezonansie magnetycznym [21]. W praktyce pediatrycznej badanie to nie jest jednak wykonywane rutynowo, chociaż może stosunkowo dokładnie zróżnicować większość zmian łagodnych (torbiel prosta, naczyniak, zwapnienie, stłuszczenie).

Naczyniaki wątroby najczęściej wymagają jedynie obserwacji. Ze względu na tendencję do spontanicznej inwolucji wskazania do resekcji chirurgicznej ograniczają się wyłącznie do olbrzymich naczyniaków, nieodpowiadających na leczenie zachowawcze i prowadzących do poważnych powikłań hemodynamicznych. Również inne zmiany łagodne mogą wymagać usunięcia w przypadku wystąpienia objawów klinicznych. Jeśli charakter guza nie jest jednoznaczny, rozstrzygająca jest biopsja lub resekcja. Naczyniaki niemowlęce należy zawsze różnicować z innymi guzami okresu niemowlęcego: HBL, *neuroblastoma* 4S oraz *hamartoma*.

Charakterystyczne unaczynienie i obraz radiologiczny często pozwalają na ostateczne rozpoznanie FNH, jednak w przypadkach mniej typowych problematyczne może być różnicowanie z gruczolakiem oraz HCC [8, 22]. Charakterystyczna dla FNH blizna centralna czasami jest widoczna również podczas obrazowania HCC oraz naczyniaków.

TABELA 5. Grupy podwyższonego ryzyka zachorowania na złośliwe nowotwory wątroby

Wątrobiak zarodkowy	Rak wątrobowokomórkowy
• zespół Beckwitha-Widemanna • przerost połowiczy • polipowatość rodzinna • zespół Gardnera • glikogenoza typ I • trisomia 18 • płodowy zespół alkoholowy • wcześniactwo i mała masa urodzeniowa • doustne leki antykoncepcyjne u matki	• zakażenie HBV, HCV • przewlekła cholestaza: – zespół Alagille'a – rodzinna postępująca cholestaza wewnątrzwątrobowa – atrezja dróg żółciowych – niedobór α1-antytrypsyny • glikogenoza typ I • tyrozynemia • polipowatość rodzinna • doustne leki antykoncepcyjne



RYCINA 1. Ogólne zasady postępowania w przypadku stwierdzenia zmiany ogniskowej u dzieci

Ogniskowy rozrost guzkowy wymaga wyłącznie obserwacji, a resekcje są wykonywane w przypadku objawów wynikających z masy powiększającego się guza. W razie trudności w różnicowaniu z gruczolakiem oraz NRH przydatna jest biopsja wątroby z zastosowaniem dodatkowych metod immunohistochemicznych [23, 24].

PODSUMOWANIE

Ze względu na coraz większą liczbę badań USG wykonywanych u dzieci należy się liczyć z częstszymi rozpoznaniami bezobjawowych zmian ogniskowych w wątrobie. Dalsze postępowanie powinno być zindywidualizowane w zależności od radiologicznego charakteru guza oraz współistnienia czynników ryzyka nowotworowego. Najczęstsze pierwotne guzy wątroby u dzieci to nowotwory złośliwe.

Zmiany łagodne u dzieci z reguły nie wymagają interwencji chirurgicznej, konieczna jest jednak okresowa obserwacja z oceną dynamiki wzrostu. W przypadku złośliwych guzów wątroby jedną z metod leczenia jest przeszczepienie narządu, dlatego w razie wątpliwości należy się skonsultować z ośrodkiem transplantacyjnym.

PIŚMIENNICTWO

1. Kochin IN, Miloh TA, Arnon R, et al. Benign liver masses and lesions in children: 53 cases over 12 years. IMAJ 2011; 13: 542-7.
2. Luks FI, Yazbeck S, Brandt ML, et al. Benign liver tumors in children: a 25-year experience. J Pediatr Surg 1991; 26: 1326-30.
3. Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, et al. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. Pediatr Surg 2007; 42: 62-7.
4. Avagyan S, Klein M, Kerkar N, et al. Propranolol as a first-line treatment for diffuse infantile hepatic hemangioendothelioma. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013; 56: e17-20.
5. Lu CC, Ko SF, Liang CD, et al. Infantile hepatic hemangioendothelioma presenting as early heart failure: report of two cases. Chang Gung Med J 2002; 25: 405-10.
6. Markiewicz-Kijewska M, Kasprzyk W, Broniszczak D, et al. Hemodynamic failure as an indication to urgent liver transplantation in infants with giant hepatic hemangiomas or vascular malformations – report of four cases. Pediatr Transplant 2009; 13: 906-12.
7. Franchi-Abella S, Branchereau S. Benign hepatocellular tumors in children: focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. Int J Hepatol 2013; 2013: 215064.
8. Jankowska I, Gliwicz D, Cielecka-Kuszyk J, et al. Focal nodular hyperplasia. Is it different in children? Stand Med Pediatria 2012; 9: 798-802.
9. Antoniak B, Ebinger K, Piotrowska A, et al. Focal nodular hyperplasia in children – surgical treatment. Nowa Pediatria 2013; 4: 148-50.

10. van Aalten SM, de Man RA, Jn IJ, Terkivatan T. Systemic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. Br J Surg 2012; 99: 911-6.
11. Liang JL, Cheng YF, Concejero AM, et al. Macroregenerative nodules in biliary atresia: CT/MRI findings and their pathological relations. World J Gastroenterol 2008; 14: 4529-34.
12. Vilgrain V, Lewin M, Vons C, et al. Hepatic nodules in Budd-Chiari syndrome: imaging features. Radiology 1999; 210: 443-50.
13. Pandey A, Gangopadhyay AN, Sharma SP, et al. Long-term follow up of mesenchymal hamartoma of liver: single center study. Saudi J Gastroenterol 2011; 17: 20-2.
14. Orłowski M, Bręborowicz D. Mesenchymal hamartoma of the liver – case report and short literature overview. Pol J Pathol 2011; 2: 108-12.
15. Chuang CC, Wu SF, Chen AC, et al. Pitfalls in a sonographic diagnosis of liver abscess in children. Pediatr Neonatol 2012; 53: 98-104.
16. Multerys M, Goodman MT, Smith MA, et al. Hepatic tumors. In: Cancer incidence, survival among children, adolescents: United States SEER Program 1975–1995. SEER Program, NIH Pub. No 99–4649. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG et al. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1999; 91-7.
17. Litten J, Tomlinson E. Liver tumors in children. Oncologist 208; 13: 812-20.
18. Dezsofi A, McLin V, Hadzic N. Hepatic neoplasms in chldren: a focus on differential diagnosis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2014; 38: 399-402.
19. Kaliciński P, Ismail H, Broniszczak D, et al. Non-resectable hepatic tumors in children – role of liver transplantation. Ann Transplant 2008; 13: 37-41.
20. Ismail H, Broniszczak D, Kaliciński P, et al. Liver transplantation in children with hepatocellular carcinoma-do Milan criteria apply to pediatric patients? Pediatr Transplant 2009; 13: 682-92.
21. Gerke W. Diagnostyka zmian ogniskowych w wątrobie. Hepatologia 2014; 14: 102-9.
22. Duigenan S, Anupindi SA, Nimkin K. Imaging of multifocal hepatic lesions in pediatric patients. Pediatr Radiol 2012; 42: 1155-68.
23. Valentino PL, Ling SC, Ng VL, et al. The role of diagnostic imaging and liver biopsy in the diagnosis of focal nodular hyperplasia in children. Liver Int 2014; 34: 227-34.
24. Balabaud C, Al-Rabih WR, Chen PJ, et al. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma around the world viewed through the scope of the immunopathological classification. Int J Hepatol 2013; 2013: 268625.

PRACA POGLĄDOWA

Insulinooporność, cukrzyca, otyłość i rak wątrobowokomórkowy – towarzystwo wzajemnej adoracji

Insulin resistance, diabetes mellitus, obesity and hepatocellular carcinoma – mutual admiration society

Michał Kukla[1]
Dominika Żądło[2]
Marek Waluga[1]

[1]Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Wydział Lekarski, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice
[2]Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Endokrynologicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Bytom

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med. Michał Kukla, Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, e-mail: kuklamich@poczta.onet.pl

STRESZCZENIE

Rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) jest szóstym nowotworem co do częstości występowania i trzecią przyczyną zgonów wywołanych przez nowotwory. Głównymi czynnikami ryzyka HCC są: wirusowe zapalenia wątroby, alkoholowa choroba wątroby oraz narażenie na czynniki hepatotoksyczne. W związku z nasilającą się epidemią otyłości coraz istotniejszą przyczyną HCC jest niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD), związana z cukrzycą i zespołem metabolicznym. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby i cukrzyca potęgują działanie innych czynników ryzyka rozwoju HCC, takich jak przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby czy alkoholowa choroba wątroby. Rak wątrobowokomórkowy u chorych na cukrzycę i/lub NAFLD może wystąpić nie tylko w przypadku marskości, lecz także u osób bez włóknienia lub z niskim zaawansowaniem włóknienia, co znacznie zwiększa populację narażoną na tę chorobę. Rozwój schorzenia wiąże się z insulinoopornością lub hiperinsulinemią, przewlekłym procesem zapalnym, zaburzeniem metabolizmu lipidów i wydzielania adipokin oraz nasileniem angiogenezy. Z rozwojem HCC ściśle związane są komórki gwiaździste wątroby, aktywowane przez przewlekły proces zapalny, stres oksydacyjny lub endotoksyny. Odpowiadają one za rozwój włóknienia i angiogenezy. Nie bez znaczenia są również czynniki genetyczne, które dodatkowo zwiększają ryzyko rozwoju HCC, niezależnie od włóknienia. Zrozumienie mechanizmów pośredniczących w rozwoju HCC w przebiegu otyłości i insulinooporności oraz identyfikacja czynników genetycznych pozwolą na lepszą diagnostykę, skuteczniejsze leczenie i ewentualne działanie profilatyczne.

SŁOWA KLUCZOWE: rak wątrobowokomórkowy, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, cukrzyca, insulinooporność, otyłość, włóknienie.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common cancer and the third cause of cancer-related mortality worldwide. The main risk factors for HCC are represented by chronic viral hepatitis, related to hepatitis B and hepatitis C virus infection, alcoholic liver disease (ALD) and environmental exposure to hepatotoxic agents. Rapidly increasing prevalence of obesity with related type 2 diabetes mellitus (T2DM) and metabolic syndrome result in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), which has been suggested to be an additional risk factor for HCC. NAFLD and T2DM represent also an important cofactors in patients with viral hepatitis or ALD. HCC may occur in patients with NAFLD in absence of advanced fibrosis and even in those with simple steatosis. HCC development is strictly related to pathophysiological mechanism that underlay insulin resistance/hiperinsulinemia, inflammatory process and angiogenesis. Abnormalities in lipid metabolism and adipokines secretion may be an additional factors promoting HCC. Hepatic stellate cells (HSCs) activated by proinflammatory cytokines and oxidative stress seem to be key players in the progression of liver fibrosis, development of angiogenesis and hepatic carcinogenesis. Inherited factors have also been implicated to explain the different individual susceptibility to develop HCC independently of fibrosis. A better understanding of the mechanisms mediating hepatic carcinogenesis during obesity and insulin resistance, and the identification of its genetic determinants may provide new diagnostic and therapeutic tools.

KEY WORDS: hepatocellular carcinoma, nonalcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus, insulin resistance, obesity, fibrosis.

WPROWADZENIE

Rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) jest szóstym nowotworem co do częstości występowania i trzecią przyczyną zgonów wywołanych przez nowotwory [1]. Głównymi czynnikami ryzyka HCC są wirusowe zapalenia wątroby, alkoholowa choroba wątroby oraz narażenie na czynniki hepatotoksyczne [1]. W związku z nasilającą się epidemią otyłości coraz istotniejszą przyczyną HCC jest niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD), związana z cukrzycą i zespołem metabolicznym. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby i cukrzyca potęgują działanie innych czynników ryzyka rozwoju HCC, takich jak przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby czy alkoholowa choroba wątroby [2–4]. Większość HCC występuje u pacjentów z marskością wątroby. U ok. 1/3 chorych z marskością rozwinie się HCC, z częstością 1–8% na rok [5]. Dodatkowymi czynnikami ryzyka, poza infekcjami wirusami hepatotropowymi, otyłością, cukrzycą, zespołem metabolicznym i zaawansowanym włóknieniem, są płeć męska, starszy wiek i palenie papierosów [6–8]. Nie należy także zapominać o czynnikach genetycznych i wrodzonej hemochromatozie [5, 9]. Predyspozycje do rozwoju HCC wiążą się także z polimorfizmem pojedynczych nukleotydów w niektórych genach [10]. W ok. 5–30% przypadków HCC nie udaje się ustalić pierwotnej przyczyny i uznaje się je za kryptogenne. Sugeruje się, że duża część z nich może być następstwem nierozpoznanej wcześniej NAFLD, która doprowadziła do marskości [11].

Rak wątrobowokomórkowy u chorych z insulinoopornością lub cukrzycą i/lub NAFLD może się rozwijać nie tylko w przypadku marskości, lecz także u osób bez włóknienia lub z niskim zaawansowaniem włóknienia, co znacznie zwiększa populację narażoną na rozwój choroby. Ryzyko wzrasta w przypadku obecności stłuszczenia [12, 13], otyłości i zespołu metabolicznego, a zwłaszcza cukrzycy typu 2 (*type 2 diabetes mellitus* – T2DM) [14]. Chociaż ryzyko rozwoju HCC u tych osób jest niewielkie, to ze względu na narastającą epidemię otyłości, która obecnie obejmuje ponad 25% populacji Europy i ok. 30% USA, liczba nowych przypadków jest znacząca i będzie wzrastać [15, 16]. Dodatkowo coraz większa skuteczność leczenia infekcji wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) i szczepienia przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) sprawiają, że NAFLD wyrasta na główną przyczynę rozwoju HCC [4].

PATOGENEZA RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO W NIEALKOHOLOWEJ STŁUSZCZENIOWEJ CHOROBIE WĄTROBY

Patogeneza rozwoju HCC u pacjentów z NAFLD wciąż nie jest do końca wyjaśniona [2]. Zwiększone ryzyko rozwoju HCC w NAFLD wiąże się z szeregiem zjawisk, takich jak:

1) przewlekły proces zapalny o niewielkim nasileniu związany z otyłością i zespołem metabolicznym, prowadzący do uwalniania czynników prozapalnych – czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor* α – TNF-α), interleukiny 6 (IL-6), które mają działanie proliferacyjne i antyapoptotyczne [17] oraz nasilają insulinooporność;
2) zaburzenie syntezy i uwalniania adipokin, które wpływają na regulację insulinowrażliwości komórek oraz na proces zapalny [18, 19]. Zwiększone stężenie leptyny pobudza proliferację komórek, aktywuje komórki gwiaździste wątroby oraz komórki Kupffera, co sprzyja rozwojowi i progresji włóknienia oraz neoangiogenezy [18, 19]. Podobne znaczenie może mieć zwiększenie stężenia wisfatyny i zmniejszenie stężenia adiponektyny i waspiny [18, 19]. Insulinooporność jest niezależnym czynnikiem ryzyka włóknienia oraz jego szybkiego postępu. Szybki postęp włóknienia i marskość znacznie zwiększają ryzyko rozwoju HCC;
3) nasilona lipogeneza i dostępność kwasów tłuszczowych dla namnażających się komórek [20];
4) lipotoksyczność, która oddziałuje na przekaźnictwo w szlakach sygnałowych wewnątrzkomórkowych [21];
5) stres oksydacyjny prowadzący do peroksydacji lipidów i dysfunkcji mitochodriów, nadprodukcji wolnych rodników tlenowych oraz w konsekwencji do uszkodzenia DNA [22];
6) hiperinsulinemia powodująca aktywację szlaków sprzyjających proliferacji komórek oraz zwiększenie uwalniania insulinopodobnego czynnika wzrostu (*insulin growth factor 1* – IGF-1) [23];
7) zaburzenie składu mikroflory jelitowej związane z syntezą endotoksyn i szkodliwych metabolitów oraz zwiększenie przepuszczalności bariery jelitowej u pacjentów z otyłością [24];
8) neoangiogeneza towarzysząca zarówno zapaleniu, włóknieniu, jak i stłuszczeniu [25, 26]. Może być wynikiem niedotlenienia hepatocytów lub toczącego się przewlekłego procesu zapalnego i pojawiać się już na wczesnym etapie choroby [27]. Istotny wpływ na jej rozwój ma zmniejszone stężenie adiponektyny i zwiększone stężenie leptyny [18, 19]. Pojawienie się neoangiogenezy znacznie przyspiesza rozwój włóknienia i jest czynnikiem niezbędnym do rozwoju nowotworów [18, 26].

Wiele czynników zarówno środowiskowych, jak i genetycznych, które same sprzyjają rozwojowi HCC, istotnie zwiększa ryzyko rozwoju nowotworu u pacjentów z NAFLD [5] (tab. 1).

RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY I NIEALKOHOLOWA STŁUSZCZENIOWA CHOROBA WĄTROBY

Stłuszczeniowe zapalenie wątroby jest czynnikiem ryzyka rozwoju zaawansowanego włóknienia, marskości i w konsekwencji HCC zarówno w alkoholowej chorobie wątroby, jak i NAFLD [5, 28]. Ryzyko rozwoju HCC w NAFLD jest istotnie mniejsze niż w przypadku przewlekłego zapalenia wątroby typu C (PZW typu C). W jednym z badań prospektywnych obejmującym 10-letni czas obserwacji u 10 pacjentów spośród 149 z marskością w przebiegu NAFLD zdiagnozowano HCC, podczas gdy u pacjentów z PZW typu C HCC zdiagnozowano u 25 spośród 147 pacjentów z marskością [29]. W innym badaniu prospektywnym obejmującym okres 40 miesięcy oceniono roczne ryzyko rozwoju HCC u pacjentów z marskością w przebiegu NAFLD na 2,6% w porównaniu z 4% u pacjentów z marskością w PZW typu C [30].

W prospektywnym badaniu japońskim trwającym 5 lat stwierdzono obecność HCC u 11,8% spośród 68 pacjentów z NAFLD i marskością w porównaniu z 30,5% chorych z PZW typu C [31].

Stale nasilająca się epidemia otyłości i cukrzycy, którym towarzyszy NAFLD, sprawia, że patologia ta jest główną przyczyną HCC. Dowodzi tego badanie niemieckie obejmujące 162 przypadki HCC. Aż 24% z nich wystąpiło w przebiegu niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH), podczas gdy 23,3% związane było z PZW typu C, 19,3% z PZW typu B i 12,7% z alkoholową chorobą wątroby [32].

W podobnie przeprowadzonym badaniu w Wielkiej Brytanii wykazano, że po raz pierwszy w 2010 r. NASH było najczęstszą przyczyną HCC. Aż 41 spośród 118 stwierdzonych HCC wiązało się z NASH [4].

Stłuszczenie wątroby jest także czynnikiem istotnie zwiększającym ryzyko wystąpienia HCC u pacjentów z PZW typu C [33, 34]. U pacjentów z PZW typu C i czynnikami ryzyka rozwoju NAFLD opisano specyficzny podtyp HCC – *steatohepatitic HCC*, co sugeruje istnienie niezależnej ścieżki kancerogenezy specyficznej dla NASH [35]. Z reguły nowotwory wykrywane u pacjentów z otyłością, zespołem metabolicznym, a szczególnie cukrzycą typu 2 są większe, lepiej zróżnicowane i pojawiają się przed wystąpieniem marskości, w przeciwieństwie do obserwowanych w PZW typu C [36]. Obserwacje te sugerują istnienie specyficznej ścieżki kancerogenezy u pacjentów z NAFLD [5].

TABELA 1. Czynniki związane z rozwojem raka wątrobowokomórkowego, które jednocześnie istotnie zwiększają ryzyko wystąpienia nowotworu u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby

wiek
płeć męska
infekcja HBV i/lub HCV
nadużywanie alkoholu
zaawansowanie NASH (nasilenie procesu zapalnego, rozległość stłuszczenia, zasięg włóknienia)
przeładowanie żelazem
aflatoksyna
insulinooporność lub cukrzyca
hiperinsulinemia
zespół metaboliczny
hiperleptynemia
aktywacja komórek gwiaździstych
czynniki genetyczne (PNPLA3, APOB)

HBV – wirus zapalenia wątroby typu B, HCV – wirus zapalenia wątroby typu C, PNPLA3 – patatin-like phospholipase domain-containing protein 3, APOB – apolipoproteina B.

RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY W NIEALKOHOLOWEJ STŁUSZCZENIOWEJ CHOROBIE WĄTROBY BEZ MARSKOŚCI

Nawet do 54% przypadków HCC występuje u pacjentów bez marskości wątroby, w zależności od etiologii i regionu świata [37, 38]. Należy pamiętać o możliwości transformacji złośliwej u pacjentów z gruczolakami wątroby. Ocena 1600 gruczolaków rozpoznanych wcześniej na podstawie biopsji wykazała, że 4,2% z nich w momencie resekcji było w rzeczywistości HCC [39]. Najwięcej przypadków HCC w wątrobie bez marskości wiąże się z infekcją HBV, a w Afryce Subsaharyjskiej czynnikiem równie częstym jest narażenie na aflatoksynę [40]. Coraz więcej dowodów wskazuje, że HCC może się rozwinąć także w przypadku braku marskości w NAFLD. Od 2004 r. opisano 116 przypadków HCC u pacjentów z NAFLD bez marskości, co zostało potwierdzone w badaniu histopatologicznym [30, 34, 41–44]. W retrospektywnym badaniu francuskim obejmującym pacjentów z HCC u 50 spośród 80 osób (62%) bez włóknienia nie udało się ustalić etiologii choroby, podczas gdy u osób z marskością było to zaledwie 6% (15/250). Ze względu na to, że 52% pacjentów bez marskości miało rozległe stłuszczenie i 79% zapalenie wrotne, można przypuszczać, iż u większości z nich występowało NAFLD [45].

Przeprowadzona analiza obejmująca 30 mężczyzn i 1 kobietę z HCC oraz zespołem metabolicznym jako jedynym czynnikiem ryzyka przewlekłej choroby wątroby wykazała brak lub słabo zaawansowane włók-

nienie w 65% przypadków, podczas gdy u pacjentów z HCC o innej etiologii jedynie w 26% [46].

W badaniu japońskim, które obejmowało 87 pacjentów z HCC w przebiegu potwierdzonego histopatologicznie NASH, 43 przypadki stwierdzono u osób bez marskości. Otyłość, cukrzycę typu 2, dyslipidemię i nadciśnienie stwierdzono odpowiednio u 62%, 59%, 28% i 55% pacjentów. Rozwój HCC we wczesnej, mało zaawansowanej fazie choroby stwierdzano istotnie częściej u mężczyzn [47].

Fakt, że HCC może się rozwinąć w NAFLD bez zaawansowanego włóknienia, powoduje, że ryzyko znacznie wzrasta, szczególnie w obliczu narastającej epidemii cukrzycy i otyłości.

RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY – ZWIĄZEK Z OTYŁOŚCIĄ, INSULINOOPORNOŚCIĄ I CUKRZYCĄ TYPU 2

Głównymi czynnikami związanymi z występowaniem insulinooporności są nadwaga i otyłość. Stale wzrastająca częstość występowania otyłości wiąże się z coraz większym ryzykiem rozwoju HCC. W dużym badaniu prospektywnym przeprowadzonym w USA, oceniającym 900 000 pacjentów, dowiedziono, że ryzyko rozwoju HCC i zgonu z jego powodu u mężczyzn ze wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI) powyżej 35 kg/m^2 jest ponad 4,5 razy wyższe niż u mężczyzn z prawidłowym BMI [48].

Całkowite ryzyko rozwoju HCC jest wyższe o 17% u osób z nadwagą i aż o 89% u osób otyłych w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała. Tendencja ta jest nieco wyraźniejsza u mężczyzn [49]. Otyłość wiąże się także z większym ryzykiem rozwoju HCC u pacjentów z marskością, zarówno kryptogenną, jak i na tle toksycznym [50]. Badania epidemiologiczne dowodzą również, że cukrzyca typu 2 wiąże się z rozwojem HCC. W jednym z badań w USA wykazano, że cukrzyca typu 2 przyczynia się do znacznego wzrostu ryzyka rozwoju HCC [ryzyko względne (*relative risk* – RR) 2,87; 95-procentowy przedział ufności (*confidence interval* – CI) 2,49–3,30], niezależnie od obecności innych czynników ryzyka [51]. Jednocześnie stwierdzono, że cukrzyca występowała u 43% pacjentów z HCC w porównaniu z 19% osób bez nowotworu [51]. Podobnie w prospektywnym badaniu obejmującym weteranów wojennych występowanie cukrzycy wiązało się podwojeniem ryzyka rozwoju HCC [52]. W badaniu tym wysunięto hipotezę, że czynnikami odpowiedzialnymi za wystąpienie nowotworu są insulina oraz IGF-1. Przeprowadzona metaanaliza oceniająca trzy badania prospektywne oraz jedno badanie kliniczno-kontrolne, obejmujące łącznie 829 651 pacjentów, potwierdziła zwiększone ryzyko rozwoju HCC w przypadku występowania zespołu metabolicznego (RR = 1,81; 95% CI: 1,37–2,41) [50, 53]. Analiza wykazała także, że najistotniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju HCC w tej grupie były cukrzyca typu 2 i otyłość [53]. Pozwala to sądzić, że ograniczenie epidemii otyłości i cukrzycy w krajach uprzemysłowionych zmniejszyłoby liczbę zachorowań na HCC bardziej niż wyeliminowanie innych czynników, w tym wirusowych zapaleń wątroby. Ze względu na to, że NAFLD jest najczęstszą chorobą wątroby w krajach rozwiniętych, zespół nakładania z cukrzycą jest powszechny i często związany ze wspólną patogenezą. Częstość występowania NAFLD u pacjentów z cukrzycą typu 2 sięga 74% [54], podczas gdy NAFLD ściśle wiąże się z insulinoopornością i hiperinsulinemią nawet u osób z prawidłową masą ciała [55]. W przytaczanym wcześniej badaniu z udziałem pacjentów z HCC z Wielkiej Brytanii metaboliczne czynniki ryzyka występowały u 66% badanych, podczas gdy cukrzyca typu 2 u prawie 52%. Aż u 51,4% pacjentów z HCC i marskością w przebiegu alkoholowej choroby wątroby i u 48,4% z HCC i marskością kryptogenną stwierdzono obecność metabolicznych czynników ryzyka rozwoju HCC [4]. W metaanalizie [56] obejmującej 25 badań oceniających populacje od 47 do 1 283 112 pacjentów w średnim okresie 8,8 roku (2,8–20 lat) wykazano, że cukrzyca typu 2 zwiększała ryzyko wystąpienia HCC ponad dwukrotnie (RR = 2,01; 95% CI: 1,61–2,51). Ryzyko to było podwyższone niezależnie od pochodzenia pacjentów – w badaniach azjatyckich (RR = 2,08; 95% CI: 1,17–2,52) i europejskich (RR = 1,93; 95% CI: 1,53–2,43). Cukrzyca wiązała się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia HCC niezależnie od płci (mężczyźni – RR = 1,96; 95% CI: 1,71–2,24; kobiety – RR = 1,66; 95% CI: 1,14–2,41). Związek pomiędzy cukrzycą typu 2 i HCC był silniej wyrażony w przypadku badań oceniających pacjentów w dłuższym czasie (> 6 lat; RR = 2,00; 95% CI: 1,72–2,32) w porównaniu z krótszym okresem (< 6 lat; RR = 1,74; 95% CI: 1,42–2,14). Ryzyko rozwoju HCC wiązało się także z czasem trwania cukrzycy (1–4 lata – RR = 3,76; 95% CI: 2,90–4,87 *vs* > 10 lat – RR 4,15; 95% CI: 3,20–5,40) [56].

Należy dodatkowo pamiętać, że cukrzyca i/lub otyłość istotnie zwiększają ryzyko rozwoju HCC w przypadku chorób wątroby o innej etiologii. U pacjentów z PZW typu C współwystępowanie cukrzycy typu 2 zwiększało ryzyko zachorowania na HCC ponad dwukrotnie (RR = 2,31, 95% CI: 1,05–5,07). Podobnie cukrzyca typu 2 wiązała się ze zwiększeniem ryzyka HCC u pacjentów z marskością w przebiegu choroby alkoholowej lub PZW typu C (RR = 1,98; 95% CI: 1,27–3,09) w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy typu 2 [56]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu przeprowadzonym na Taiwanie, które objęło 23 820 pacjentów

z PZW typu B lub PZW typu C [57]. Otyłość zwiększała ryzyko wystąpienia HCC u pacjentów z PZW typu C ponad czterokrotnie (RR = 4,13; 95% CI: 1,38–12,4), a u pacjentów bez infekcji wirusowej ponad dwukrotnie (RR = 2,36; 95% CI: 0,91–6,17). Cukrzyca typu 2 wiązała się z większym ryzykiem rozwoju HCC zarówno u pacjentów z PZW typu C (RR = 3,52; 95% CI: 1,29–9,24), jak i PZW typu B (RR = 2,27; 95% CI: 1,10–4,66). Współwystępowanie infekcji wirusowej z otyłością i cukrzycą typu 2 sprawiało, że ryzyko zachorowania na HCC wzrastało ponad 100 razy [57]. Otyłość jest więc istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju HCC, zwłaszcza u mężczyzn. Ryzyko to wzrasta dramatycznie w przypadku współwystąpienia cukrzycy typu 2. Charakterystykę części badań oceniających zależność pomiędzy cukrzycą typu 2 i HCC u pacjentów z NAFLD [57–74] przedstawiono w tabeli 2.

INNE CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE

Nadmierne gromadzenie żelaza jest częstym zjawiskiem u pacjentów z przewlekłymi zapaleniami wątroby, w tym NAFLD. Jest ono kolejnym czynnikiem kancerogennym, ułatwiającym rozwój HCC. Stres oksydacyjny wynikający z produkcji wolnych rodników uznaje się za główną przyczynę zmian prowadzących do rozwoju HCC w przebiegu hemochromatozy wrodzonej [75]. Dodatkowo przeładowanie żelazem przyspiesza progresję włóknienia, co ściśle wiąże się z ryzykiem rozwoju HCC [76]. Udowodniono, że nadmiar żelaza u pacjentów z NAFLD zwiększa ryzyko rozwoju NASH i włóknienia, m.in. poprzez nasilanie istniejącej już insulinooporności [77]. U pacjentów, u których doszło do rozwoju HCC, gromadzenie żelaza w wątrobie jest znacznie większe i rozleglejsze w porównaniu z pacjentami bez HCC. Najwięcej żelaza gromadzi się w komórkach nieparenchymalnych [78]. Właśnie gromadzenie żelaza w tych komórkach (komórki gwiaździste, komórki Kupffera, komórki śródbłonka naczyń zatokowych) pobudza proces zapalny, przyspiesza rozwój włóknienia i nasila insulinooporność [18, 19, 78]. Nadmierne gromadzenie żelaza jest czynnikiem ryzyka rozwoju HCC u pacjentów z NAFLD, a terapia prowadząca do zmniejszenia jego zapasów lub terapia chelatująca mogą mieć działanie profilaktyczne w stosunku do HCC.

CZYNNIKI GENETYCZNE

Rozwój HCC wiąże się również z wpływem uwarunkowania genetycznego, za czym przemawia zaobserwowane wyższe ryzyko wystąpienia tego nowotworu u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym [10]. Podłoże genetyczne odgrywa również istotną rolę w rozwoju przewlekłych chorób wątroby, w tym NAFLD, oraz ich progresji do marskości i HCC [79]. Współwystępowanie stłuszczenia i predyspozycji genetycznych znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia HCC [80, 81].

Analiza polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphisms* – SNP) u japońskich chorych z PZW typu C wskazuje na prawdopodobną rolę odmiany polimorficznej genu kodującego łańcuch A związany z polipeptydem cząsteczek antygenów klasy I głównego układu antygenów zgodności tkankowej (*major histocompatibility complex class I polypeptide-related chain A* – MICA). Produkt tego genu jest białkiem błonowym, które aktywuje przeciwnowotworową aktywność komórek NK i limfocytów T CD8. Produkt wariantu *MICA* zawierającego zamiast guaniny w lokalizacji rs2596542 (G/A) wiąże się z większą podatnością jego nosiciela na rozwój HCC. Podobne zależności stwierdzono dla odmiany polimorficznej genu *DEPDC5*, kodującego białko zaangażowane w transdukcję sygnałów regulujących wzrost komórek przy udziale szlaków związanych z białkami G. Obecność guaniny zamiast tyminy w lokalizacji rs1012068 (T/G) wiązana jest z progresją HCC i innych nowotworów [82].

Z kolei u chińskich pacjentów z PZW typu B stwierdzono obecność SNP (rs17401966) w obrębie intronu genu *KIF1B*, zlokalizowanego na chromosomie 1p36.22, który również silnie wiązał się z rozwojem HCC [81]. Białko kodowane przez ten gen należy do kinezyn odpowiedzialnych za transport wewnątrzkomórkowy oraz biorących udział w procesie apoptozy. W tej lokalizacji znajdują się kolejne dwa geny: *UBE4B* i *PGD*, których odmiany polimorficzne mogą być wspólnie z *KIF1B* zaangażowane w proces kancerogenezy [80, 81].

Wyniki te sugerują, że czynniki genetyczne mogą odgrywać ważną rolę w patogenezie NAFLD, progresji włóknienia i rozwoju HCC. Inne badania wskazują na rzadkie warianty genetyczne związane z rodzinnym występowaniem NAFLD i progresją do HCC [83].

PATATIN-LIKE PHOSPHOLIPASE DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 3 (ADIPONUTRYNA)

Występowanie SNP o lokalizacji rs738409 (C/G) genu *patatin-like phospholipase domain-containing protein 3* (PNPLA3 lub adiponutryna) przekłada się na zmianę sekwencji aminokwasów w białku docelowym: wariant I148M (metionina zamiast izoleucyny). Powoduje on nadmierne gromadzenie lipidów w hepatocytach i rozwój stłuszczenia wielkokropelkowego kodującego [84]. Dodatkowo wariant ten wiąże się z szybszą progresją NAFLD [85]. Obecność I148M zwiększa ryzyko rozwoju HCC niezależnie od progresji włóknie-

TABELA 2. Charakterystyka części publikacji oceniających zależność pomiędzy występowaniem cukrzycy typu 2 i rozwojem raka wątrobowokomórkowego w niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby (zmodyfikowane z Wang i wsp. [56])

Autor publikacji (kraj)	Liczba pacjentów (liczba pacjentów z cukrzycą)	Wiek [lata], płeć	Okres obserwacji [lata]	Liczba HCC	Skorygowane ryzyko względne rozwoju HCC
Tazawa i wsp. (Japonia) [58]	279 (23)	> 49 M: 68%	6,2	13	94 (3,5–25,7)
Ohata i wsp. (Japonia) [59]	161 (26)	53 M: 55%	6,4	101	1,58 (0,62–3,99)
Uetake i wsp. (Japonia) [60]	91 (26)	50,1 M: 100%	5,9	13	1,50 (0,44–5,12)
El-Serag i wsp. (USA) [61]	824 263 (173 643)	62 M: 98%	7,6	832	2,16 (1,86–2,52)
Lai i wsp. (Tajwan) [62]	54 916 (5732)	⩾ 30	2,8	97	1,84 (1,10–3,07)
Jee i wsp. (Korea) [63]	1 298 385 (62 924)	47 M: 64%	10	NA	1,41 (1,01–1,97) (K + M) 1,66 (1,53–1,79) (M) 1,18 (1,0–1,43) (K)
Inoue i wsp. (Japonia) [64]	97 771 (4668)	40–69	14	432	2,20 (1,49–3,23) (K + M) 2,30 (1,49–3,55) (M) 1,84 (0,79–4,30) (K)
Khan i wsp. (Japonia) [65]	56 881 (3307)	40–70	18–20	191	2,20 (1,42–3,41) (K + M) 2,09 (1,26–3,47) (M) 2,55 (1,07–6,10) (K)
N'Kontchou i wsp. (Francja) [66]	771 (231)	61 M: 68%	4,2	220	1,6 (1,2–2,1)
Torisu i wsp. (Japonia) [67]	47 (11)	54 M: 100%	6,8	9	21,7 (2,4–193,7)
Ioannou i wsp. (USA) [68]	2 120 (452)	52	3,6	100	1,4 (0,8–2,4)
Ohki i wsp. (Japonia) [69]	1 431 (133)	60 M: 51%	6,1	341	1,26 (0,92–1,71)
Veldt i wsp. (Europa i Kanada) [70]	541 (85)	50 M: 68%	4	38	2,07 (0,95–4,47)
Chen i wsp. (Tajwan) [71]	23 567 (376)	47 M: 50%	14	291	2,71 (1,870–3,93)
Wang i wsp. (Tajwan) [72]	5 929 (546)	54 M: 43,5%	8	111	2,7 (1,7–4,3)
Ogunleye i wsp. (Wielka Brytania) [73]	28 731 (9577)	62 M: 54%	3,9	29	3,50 (1,38–8,91)
Chen i wsp. (Japonia) [74]	1 230 403 (615 532)	60 M: 48%	7	14 625	1,21 (1,18–1,24) (K + M) 1,20 (1,15–1,26) (M) 1,21 (1,17–1,25) (K)

HCC (hepatocellular carcinoma) – rak wątrobowokomórkowy.

nia. Potwierdzają to wyniki badania u 325 pacjentów z PZW typu C, u których obecność I148M wiązała się z 2,2-krotnym wzrostem ryzyka HCC niezależnie od występowania marskości, cukrzycy, płci męskiej, wieku czy skuteczności leczenia przeciwwirusowego [86]. Obserwacje te potwierdziła metaanaliza obejmująca 2503 pacjentów z HCC i marskością wątroby [87]. Predyspozycja genetyczna związana z wariantem I148M odgrywa także ważną rolę w rozwoju otyłości. Szwedzkie badanie obejmujące grupę 3473 otyłych osób wykazało istotne zmniejszenie ryzyka rozwoju HCC u tych z nich, u których uzyskano poprawę parametrów metabolicznych w wyniku „leczenia konwencjonalnego" (dieta, wysiłek fizyczny) w 15-letnim okresie obserwacji. Leczenie chirurgiczne otyłości mimo redukcji masy ciała i poprawy parametrów metabolicznych nie wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju HCC [88]. Obecność wariantu I148M korelowała ze zwiększoną częstością występowania HCC u pacjentów z potwierdzoną histopatologicznie NAFLD, m.in. w wyniku przyspieszonej progresji włóknienia [89]. Wiele dowodów wskazuje także, że obecność wariantu I148M zmniejsza skuteczność lecze-

nia HCC i przyspiesza jego progresję. U 460 włoskich pacjentów, u których stwierdzono HCC w przebiegu NAFLD, częstość występowania I148M była istotnie zwiększona i wiązała się z występowaniem raka we wcześniejszym wieku, o mniejszym stopniu zróżnicowania w badaniu histopatologicznym oraz szybszym i bardziej agresywnym przebiegu [89].

Obecność wariantu PNPLA3 I148M jest silnym predyktorem wystąpienia NAFLD i jej progresji. Przy współwystępowaniu sprzyjających czynników, głównie metabolicznych, znacznie zwiększa ona ryzyko rozwoju HCC.

APOLIPOPROTEINA B

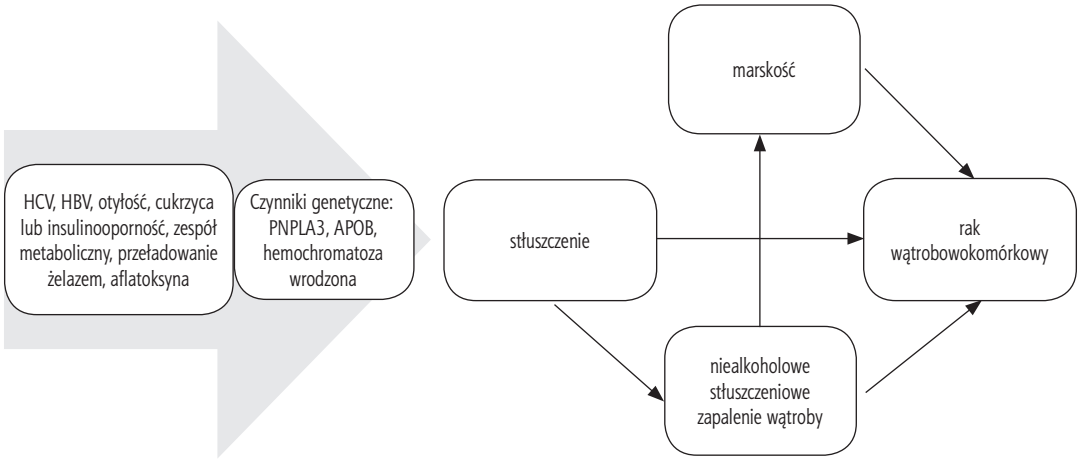
Hipobetalipoproteinemia (HBL) jest rzadkim genetycznym zaburzeniem metabolizmu lipoprotein, charakteryzującym się zmniejszonym stężeniem cholesterolu całkowitego, frakcji LDL cholesterolu oraz apolipoproteiny B (APOB). Najczęstsza jest rodzinna hipobetalipoproteinemia (*familial hypobetalipoproteinemia* – FHBL) związana z mutacjami genu *ApoB*. Stłuszczenie wątroby wynika z zaburzeń wydalania lipoprotein o bardzo małej gęstości (*very low density lipoprotein* – VLDL) z hepatocytów. Jedna z mutacji genu *ApoB* (c.6718A/T, skutkująca wariantem K2240X – w miejscu lizyny w białku znajduje się aminokwas nietypowy) istotnie zwiększa ryzyko rozwoju HCC [90]. Podejrzewa się, że może się ona wiązać z występowaniem HCC w przebiegu kryptogennej marskości wątroby.

KOMÓRKI GWIAŹDZISTE WĄTROBY A RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY

Aktywowane komórki gwiaździste (*hepatic stellate cells* – HSC) odgrywają zasadniczą rolę w progresji włóknienia i procesie kancerogenezy [91]. W wyniku aktywacji HSC produkują szereg cytokin prozapalnych i proteaz, inicjujących proces włóknienia i kancerogenezy [92]. W otyłości występuje przewlekły stan zapalny o niewielkim nasileniu. Ważnym aspektem, obecnie intensywnie badanym, jest wpływ zmienionej mikroflory jelitowej i zwiększonej przepuszczalności bariery jelitowej dla endotoksyn i metabolitów u ludzi otyłych. Niektóre z tych metabolitów, np. kwas deoksycholowy (*deoxycholic acid* – DCA), aktywują HSC i prowadzą do uszkodzenia DNA. Zwiększone stężenie DCA obserwuje się w przypadku diety bogatotłuszczowej. Lipopolisacharyd (LPS) może aktywować komórki gwiaździste oraz komórki Kupffera, co prowadzi do nadprodukcji czynników prozapalnych, stymulujących włóknienie, angiogenezę, a nawet kancerogenezę. Może to tłumaczyć rozwój HCC u osób z NASH bez zaawansowanego włóknienia. Dodatkowo stwierdzono, że największą aktywność wykazują HSCs znajdujące się w bezpośrednim sąsiedztwie guza, a nie w obszarach z nasilonym włóknieniem, co tłumaczy wpływ prozapalnego profilu HSC w rozwoju HCC u osób z NASH bez marskości [93–95]. Niezbędne jest jednak dalsze badanie wpływu diety, składu mikroflory jelitowej i predyspozycji genetycznej w rozwoju HCC w NAFLD. Szczególnie zbadanie roli mikroflory jelitowej może stworzyć nowe możliwości terapeutyczne w profilaktyce HCC.

PODSUMOWANIE

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby jest obecnie jedną z głównych przyczyn rozwoju HCC, szczególnie w krajach wysokorozwiniętych. Powszechne występowanie NAFLD powoduje, że często współistnieje ona z przewlekłymi zapaleniami wirusowymi,



HCV – wirus zapalenia wątroby typu C, HBV – wirus zapalenia wątroby typu B, PNPLA3 – *patatin-like phospholipase domain-containing protein 3, APOB – apolipoproteiny B.*

RYCINA 1. Wzajemne zależności pomiędzy potwierdzonymi czynnikami środowiskowymi i genetycznymi zwiększającymi ryzyko zachorowania na raka wątrobowokomórkowego u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby

alkoholową chorobą wątroby i innymi zaburzeniami metabolicznymi, przyspieszając proces uszkodzenia wątroby i zwiększając ryzyko rozwoju HCC. Obok czynników środowiskowych, infekcji wirusami hepatotropowymi, zaburzeń metabolicznych i nawyków żywieniowych, niezaprzeczalną rolę w rozwoju HCC odgrywają czynniki genetyczne. Najlepiej poznany jest wariant I148M genu *PNPLA3*, który wiąże się z rozwojem HCC niezależnie od postępu włóknienia.

Mechanizm spustowy w rozwoju włóknienia i kancerogenezy mogą stanowić komórki gwiaździste, których aktywność jest odzwierciedleniem toczącego się procesu zapalnego, zaburzeń mikroflory jelitowej, a nawet nieprawidłowego składu diety. Wzajemne oddziaływanie pomiędzy różnymi czynnikami ryzyka rozwoju HCC w przebiegu NAFLD przedstawiono na rycinie 1.

Lepsze zrozumienie roli czynników metabolicznych i środowiskowych oraz genetycznych w patogenezie HCC u osób z otyłością i/lub cukrzycą może ułatwić nie tylko diagnostykę i leczenie, lecz także zapobieganie rozwojowi choroby i wprowadzenie odpowiednich środków profilaktycznych.

PIŚMIENNICTWO

1. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012; 56: 908-43.
2. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. J Hepatol 2012; 56: 1384-91.
3. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Am J Med 1999; 107: 450-5.
4. Dyson J, Jaques B, Chattopadyhay D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. J Hepatol 2014; 60: 110-7.
5. Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver: role of environmental and genetic factors. World J Gastroenterol 2014; 20: 12945-55.
6. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, et al. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2005; 42: 218-24.
7. Jenab M, Pischon T, Nöthlings U, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. J Natl Cancer Inst 2011; 103: 1686-95.
8. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med 2003; 348: 1625-38.
9. Fracanzani AL, Fargion S, Stazi MA, et al. Association between heterozygosity for HFE gene mutations and hepatitis viruses in hepatocellular carcinoma. Blood Cells Mol Dis 2005; 35: 27-32.
10. Nahon P, Zucman-Rossi J. Single nucleotide polymorphisms and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. J Hepatol 2012; 57: 663-74.
11. Lee SS, Jeong SH, Byoun YS, et al. Clinical features and outcome of cryptogenic hepatocellular carcinoma compared to those of viral and alcoholic hepatocellular carcinoma. BMC Cancer 2013; 13: 335.
12. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 428-33.
13. Alexander J, Torbenson M, Wu TT, et al. Non-alcoholic fatty liver disease contributes to hepatocarcinogenesis in non-cirrhotic liver: a clinical and pathological study. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28: 848-54.
14. Rahman R, Hammoud GM, Almashhrawi AA, et al. Primary hepatocellular carcinoma and metabolic syndrome: an update. World J Gastrointest Oncol 2013; 5: 186-94.
15. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Am J Epidemiol 2013; 178: 38-45.
16. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. J Hepatol 2013; 58: 593-608.
17. Park EJ, Lee JH, Yu GY, et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. Cell 2010; 140: 197-208.
18. Kukla M, Mazur W, Bułdak RJ, et al. Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines – visfatin, chemerin and vaspin – in chronic hepatitis. Mol Med 2011; 17: 1397-410.
19. Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. Hepatology 2009; 50: 957-69.
20. Menendez JA, Lupu R. Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis. Nat Rev Cancer 2007; 7: 763-77.
21. Vinciguerra M, Carrozzino F, Peyrou M, et al. Unsaturated fatty acids promote hepatoma proliferation and progression through downregulation of the tumor suppressor PTEN. J Hepatol 2009; 50: 1132-41.
22. Yoon HJ, Cha BS. Pathogenesis and therapeutic approaches for non-alcoholic fatty liver disease. World J Hepatol 2014; 6: 800-11.
23. Gallagher EJ, LeRoith D. Minireview: IGF, insulin, and cancer. Endocrinology 2011; 152: 2546-51.
24. Roderburg C, Luedde T. The role of the gut microbiome in the development and progression of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Gut Microbes 2014; 5: 441-5.
25. 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: 218-8.
26. Kukla M, Gabriel A, Sabat D, et al. Association between liver steatosis and angiogenesis in chronic hepatitis C. Pol J Pathol 2010; 61: 154-60.
27. Ciupińska-Kajor M, Hartleb M, Kajor M, et al. Hepatic angiogenesis and fibrosis are common features in morbidly obese patients. Hepatol Int 2013; 7: 233-40.
28. Teli MR, Day CP, Burt AD, et al. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. Lancet 1995; 346: 987-90.
29. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. Hepatology 2006; 43: 682-9.
30. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2010; 51: 1972-8.
31. Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, et al. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24: 248-54.
32. Ertle J, Dechene A, Sowa JP, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. Int J Cancer 2010; 128: 2436-43.

33. Tanaka A, Uegaki S, Kurihara H, et al. Hepatic steatosis as a possible risk factor for the development of hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus with antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. World J Gastroenterol 2007; 13: 5180-7.
34. Pekow JR, Bhan AK, Zheng H, et al. Hepatic steatosis is associated with increased frequency of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C-related cirrhosis. Cancer 2007; 109: 2490-6.
35. Salomao M, Yu WM, Brown RS, et al. Steatohepatitic hepatocellular carcinoma (SH-HCC): a distinctive histological variant of HCC in hepatitis C virus related cirrhosis with associated NAFLD/NASH. Am J Surg Pathol 2010; 34: 1630-6.
36. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. Hepatology 2009; 49: 851-9.
37. Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers. A clinico-histopathologic study of 804 North American patients. Am J Clin Pathol 1996; 105: 65-75.
38. Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, et al. Hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: CT, clinical, and pathologic findings in 39 U.S. residents. Radiology 2002; 222: 89-94.
39. Stoot JH, Coelen RJ, De Jong MC, et al. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. HPB (Oxford) 2010; 12: 509-22.
40. Hussain SP, Schwank J, Staib F, et al. TP53 mutations and hepatocellular carcinoma: insights into the etiology and pathogenesis of liver cancer. Oncogene 2007; 26: 2166-76.
41. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2002; 123: 134-40.
42. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, et al. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. Liver Transpl 2004; 10: S69-73.
43. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, et al. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. Hepatology 2002; 36: 1349-54.
44. Lee SS, Jeong SH, Byoun YS, et al. Clinical features and outcome of cryptogenic hepatocellular carcinoma compared to those of viral and alcoholic hepatocellular carcinoma. BMC Cancer 2013; 13: 335.
45. Bralet MP, Regimbeau JM, Pineau P, et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. Hepatology 2000; 32: 200-4.
46. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. Hepatology 2009; 49: 851-9.
47. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 428-33.
48. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med 2003; 348: 1625-38.
49. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. Br J Cancer 2007; 97: 1005-8.
50. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. Hepatology 2002; 35: 105-9.
51. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, et al. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. Gut 2005; 54: 533-9.
52. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. Nat Rev Cancer 2004; 4: 579-91.
53. Jinjuvadia R, Patel S, Liangpunsakul S. The association between metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: systemic review and meta-analysis. J Clin Gastroenterol 2014; 48: 172-7.
54. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. Gastroenterology 2011; 140: 124-31.
55. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Am J Med 1999; 107: 450-5.
56. Wang C, Wang X, Gong G, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Int J Cancer 2012; 130: 1639-48.
57. Chen CL, Yang HI, Yang WS, et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. Gastroenterology 2008; 135: 111-21.
58. Tazawa J, Maeda M, Nakagawa M, et al. Diabetes mellitus may be associated with hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C. Digest Dis Sci 2002; 47: 710-5.
59. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, et al. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. Cancer 2003; 97: 3036-43.
60. Uetake S, Yamauchi M, Itoh S, et al. Analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with HBs antigen- and anti-HCV antibody-negative alcoholic cirrhosis: clinical significance of prior hepatitis B virus infection. Alcohol Clin Exp Res 2003; 27: 47S-51S.
61. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004; 126: 460-8.
62. Lai MS, Hsieh MS, Chiu YH, et al. Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: a cohort study in high prevalence area of hepatitis virus infection. Hepatology (Baltimore Md) 2006; 43: 1295-302.
63. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. JAMA 2005; 293: 194-202.
64. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large scale population-based cohort study in Japan. Arch Int Med 2006; 166: 1871-7.
65. Khan M, Mori M, Fujino Y, et al. Sitespecific cancer risk due to diabetes mellitus history: evidence from the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. Asian Pac J Cancer Prev 2006; 7: 253-9.
66. N'Kontchou G, Paries J, Htar MT, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral C cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1062-8.
67. Torisu Y, Ikeda K, Kobayashi M, et al. Diabetes mellitus increases the risk of hepatocarcinogenesis in patients with alcoholic cirrhosis: a preliminary report. Hepatol Res 2007; 37: 517-23.
68. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 938-45.
69. Ohki T, Tateishi R, Sato T, et al. Obesity is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 459-64.

70. Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. Hepatology (Baltimore Md) 2008; 47: 1856-62.
71. Chen CL, Yang HI, Yang WS, et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. Gastroenterology 2008; 135: 111-21.
72. Wang CS, Yao WJ, Chang TT, et al. The impact of type 2 diabetes on the development of hepatocellular carcinoma in different viral hepatitis statuses. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18: 2054-60.
73. Ogunleye AA, Ogston SA, Morris AD, et al. A cohort study of the risk of cancer associated with type 2 diabetes. Br J Cancer 2009; 101: 1199-201.
74. Chen HF, Chen P, Li CY. Risk of malignant neoplasms of liver and biliary tract in diabetic patients with different age and sex stratifications. Hepatology (Baltimore Md) 2010; 52: 155-63.
75. Dongiovanni P, Fracanzani AL, Cairo G, et al. Iron-dependent regulation of MDM2 influences p53 activity and hepatic carcinogenesis. Am J Pathol 2010; 176: 1006-17.
76. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. Hepatology 2004; 39: 179-87.
77. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, et al. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. Am J Gastroenterol 2007; 102: 1251-8.
78. Dongiovanni P, Anstee QM, Valenti L. Genetic predisposition in NAFLD and NASH: impact on severity of liver disease and response to treatment. Curr Pharm Des 2013; 19: 5219-38.
79. Turati F, Edefonti V, Talamini R, et al. Family history of liver cancer and hepatocellular carcinoma. Hepatology 2012; 55: 1416-25.
80. Zhang H, Zhai Y, Hu Z, et al. Genome-wide association study identifies 1p36.22 as a new susceptibility locus for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus carriers. Nat Genet 2010; 42: 755-8.
81. Kumar V, Kato N, Urabe Y, et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular carcinoma. Nat Genet 2011; 43: 455-8.
82. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. Nature 2009; 461: 747-53.
83. Pirazzi C, Adiels M, Burza MA, et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3) I148M (rs738409) affects hepatic VLDL secretion in humans and in vitro. J Hepatol 2012; 57: 1276-82.
84. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2011; 53: 1883-94.
85. Valenti L, Rumi M, Galmozzi E, et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 I148M polymorphism, steatosis, and liver damage in chronic hepatitis C. Hepatology 2011; 53: 791-9.
86. Trépo E, Nahon P, Bontempi G, et al. Association between the PNPLA3 (rs738409 C& gt; G) variant and hepatocellular carcinoma: evidence from a metaanalysis of individual participant data. Hepatology 2014; 59: 2170-7.
87. Burza MA, Pirazzi C, Maglio C, et al. PNPLA3 I148M (rs738409) genetic variant is associated with hepatocellular carcinoma in obese individuals. Dig Liver Dis 2012; 44: 1037-41.
88. Liu YL, Patman GL, Leathart JB, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C & gt; G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2014; 61: 75-81.
89. Valenti L, Motta BM, Soardo G, et al. PNPLA3 I148M polymorphism, clinical presentation, and survival in patients with hepatocellular carcinoma. PLoS One 2013; 8: e75982.
90. Cefalù AB, Pirruccello JP, Noto D, et al. A novel APOB mutation identified by exome sequencing cosegregates with steatosis, liver cancer, and hypocholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2013; 33: 2021-5.
91. Rombouts K, Marra F. Molecular mechanisms of hepatic fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis. Dig Dis 2010; 28: 229-35.
92. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. Nature 2013; 499: 97-101.
93. Schnabl B, Purbeck CA, Choi YH, et al. Replicative senescence of activated human hepatic stellate cells is accompanied by a pronounced inflammatory but less fibrogenic phenotype. Hepatology 2003; 37: 653-64.
94. Fukunishi S, Sujishi T, Takeshita A, et al. Lipopolysaccharides accelerate hepatic steatosis in the development of nonalcoholic fatty liver disease in Zucker rats. J Clin Biochem Nutr 2014; 54: 39-44.
95. Frasinariu OE, Ceccarelli S, Alisi A, et al. Gut-liver axis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: an input for novel therapies. Dig Liver Dis 2013; 45: 543-51.

PRACA POGLĄDOWA

Choroby wątroby w ciąży

Liver diseases in pregnancy

Maciej Jabłkowski,
Jolanta Białkowska

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

ADRES DO KORESPONDENCJI: Maciej Jabłkowski, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr. Wł. Biegańskiego, Oddział Chorób Zakaźnych i Przewodu Pokarmowego, Klinika Chorób Zakaźnych i Chorób Wątroby, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kniaziewicza 1/5, 91-347 Łódź, e-mail: maciej.jablkowski@umed.lodz.pl

STRESZCZENIE

Choroba wątroby może występować u kobiet w ciąży jako niezależna, niezwiązana z ciążą jednostka chorobowa lub może wykazywać swoiste powiązania z ciążą. Zaburzenia wątrobowe mogą objawiać się świądem, wymiotami, żółtaczką lub nieprawidłowymi wynikami prób wątrobowych w przebiegu ciąży. Wymienione manifestacje wątrobowe mogą prowadzić do choroby wątroby, wewnątrzwątrobowej cholestazy u ciężarnych, niepowściągliwych wymiotów u kobiet w ciąży, zespołu HELLP, ostrego stłuszczenia wątroby u kobiet w ciąży oraz uszkodzenia wątroby w wyniku preeklampsji. Ciąża może również stanowić czynnik ryzyka dla innych chorób wątroby współistniejących z ciążą, takich jak wirusowe zapalenie wątroby, zakrzepica, toksyczność polekowa lub kamica żółciowa. Należy też uwzględnić już wcześniej istniejącą chorobę wątroby ze względu na ryzyko matczyno-płodowego przeniesienia, jak i ryzyko dekompensacji pierwotnej marskości wątroby wskutek zmian hemodynamicznych wywołanych ciążą.

SŁOWA KLUCZOWE: ciąża, patogeneza, choroby wątroby, cholestaza, wirusowe zapalenie wątroby.

ABSTRACT

Liver disease can be observed in pregnant women whether or not related to pregnancy. Liver disorders can be revealed by pruritus, vomiting, jaundice or abnormal liver blood tests during pregnancy. These liver manifestations can lead to the diagnosis of liver disease specifically associated to pregnancy as intrahepatic pregnancy, intrahepatic cholestasis of pregnancy, Hyperemesis gravidarum, acute fatty liver of pregnancy and preeclampsia-induced liver injury. Pregnancy may also be a risk factor for other liver diseases coincident with pregnancy as viral hepatitis, thrombosis, drug toxicity or gallstone. Finally, pre-existing liver disease must be taken into account given the risk of foeto-maternal transmission risk as well as the risk of decompensation of underlying cirrhosis secondary to the hemodynamic changes caused by pregnancy.

KEY WORDS: pregnancy, pathogenesis, liver diseases, cholestasis, viral hepatitis.

WSTĘP

W przebiegu prawidłowej ciąży obserwuje się fizjologiczne dla tego stanu zmiany czynności wątroby wynikające ze zmian hormonalnych i metabolicznych. W ok. 3% przypadków ciąży występują jednak powikłania indukowane zaburzeniami czynności wątroby [1, 2]. Choroba wątroby o dużym nasileniu, chociaż rzadko spotykana, gdy już do niej dojdzie, może skutkować wzrostem ryzyka zachorowania i zgonu, zarówno kobiety ciężarnej, jak i noworodka. Zaburzenia czynności wątroby były kiedyś wiązane z określonym trymestrem ciąży, ale nie jest to regułą (tab. 1).

Występująca w trakcie ciąży choroba wątroby może być wynikiem samej ciąży lub przebiegać bez żadnego z nią związku. Chorobę wątroby niezwiązaną z ciążą można zaliczyć do zaburzeń istniejących już wcześniej, które uaktywniły się w czasie ciąży, oraz zaburzeń zbieżnych z ciążą (tab. 2).

ZMIANY FIZJOLOGICZNE W PRAWIDŁOWO PRZEBIEGAJĄCEJ CIĄŻY

Podczas ciąży obserwuje się wzrost częstości akcji serca, pojemności minutowej serca oraz spadek ciśnienia krwi i ogólnoustrojowego oporu naczyniowego.

TABELA 1. Choroby wątroby związane z trymestrem ciąży i charakterystyczne dla nich wyniki badań laboratoryjnych

Choroba	Trymestr ciąży	Diagnostyka
HG	I, II	↑ bilirubina (× 4 ULN), ↑ AlAT/AspAT (× 2–4 ULN)
IHCP	I, II, III	↑ bilirubina (× 6 ULN), ↑ AlAT/AspAT (× 6 ULN), ↑ kwasy żółciowe
stan przedrzucawkowy	II, III	↑ bilirubina (× 2–5 ULN), ↑ AlAT/AspAt (× 10–50 ULN), ↓ płytki
zespół HELLP	II, III	↑ AlAT/AspAT (× 10–20 ULN), ↑ LDH, ↓ płytki, ↑ kwas moczowy
AFLP	II, III	↑ bilirubina (× 6–8 ULN), ↑ AlAT/AspAt (× 5–10 ULN) – rzadko > 20

ULN – górna granica normy, HG – niepowściągliwe wymioty kobiet ciężarnych, IHCP – wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych, AFLP – ostre stłuszczenie wątroby w ciąży.

TABELA 2. Klasyfikacja chorób wątroby w ciąży

Choroby wątroby związane z ciążą:
niepowściągliwe wymioty
wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych
rzucawka i stan przedrzucawkowy
zespół HELLP
ostre stłuszczenie wątroby w ciąży
pęknięcie wątroby (krwiak)
Przewlekłe choroby wątroby występujące przed ciążą:
marskość i nadciśnienie wrotne
zapalenie wątroby typu B, D, C
autoimmunologiczna choroba wątroby
choroba Wilsona
pierwotna żółciowa marskość wątroby i pierwotnie stwardniające zapalenie dróg żółciowych
kamica żółciowa, kamica przewodu żółciowego wspólnego
gruczolak wątrobowy i ogniskowy rozrost guzkowy wątroby
rak wątrobowokomórkowy
Przypadkowe ostre choroby wątroby o etiologii wirusowej i polekowej pojawiające się w ciąży:
wirusowe zapalenie wątroby typu A, B, C i E
zakażenie wirusem *herpes simplex*
zespół Budda-Chiariego
wątrobowa toksyczność polekowa

TABELA 3. Zmiany fizjologiczne w trakcie ciąży

Zmiana	Parametr
wzrost	objętość krwi, częstość akcji serca oraz pojemność minutowa serca (o 35–50%), przy wartości szczytowej w 32. tygodniu, dalszy wzrost o 20% występuje w ciążach bliźniaczych
	białe krwinki
	stężenie fosfatazy zasadowej (3- lub 4-krotny wzrost)
	czynniki krzepnięcia: 1, 2, 5, 7, 8, 10 i 12
	cholesterol
	ceruloplazmina
	transferyna
	ESR, CRP, C3 i C4
	α-fetoproteina
zmniejszenie	kurczliwość pęcherzyka żółciowego
	stężenie hemoglobiny w drugim trymestrze
	kwas moczowy
	albumina i białko całkowite
	antytrombina III i białko
	ogólnoustrojowy opór naczyniowy
	ciśnienia krwi (niewielkie zmniejszenie)
	liczba płytek krwi (niewielkie zmniejszenie lub brak zmniejszenia)
brak zmian	stężenie transaminaz wątrobowych (AlAT, AspAT)
	stężenie GGT
	stężenie bilirubiny
	czas protrombinowy
	płytki krwi
	przepływ krwi do wątroby

Wymienione zmiany imitują zmiany fizjologiczne u pacjentek z niewyrównaną przewlekłą chorobą wątroby. Objętość krwi wzrasta o ok. 50%, osiągając maksymalny poziom w drugim trymestrze ciąży. Przepływ krwi do wątroby jest jednak utrzymany na stałym poziomie, a sama wątroba jest zwykle podczas ciąży niedostępna w badaniu fizykalnym. Teleangiektazja lub gwiaździste naczyniaki („pajączki naczyniowe") oraz rumień dłoni stanowią normalne zjawiska wynikające z występującego podczas ciąży stanu hiperestrogenizmu. Ruchliwość pęcherzyka żółciowego jest ograniczona, co zwiększa litogenność żółci. W przebiegu prawidłowej ciąży stężenie albuminy w surowicy zmniejsza się z powodu zwiększonej objętości osocza, a wzrasta aktywność fosfatazy zasadowej z powodu wydzielania łożyskowego. Zasadniczo aktywność aminotransferaz [alaninowej (AlAT) oraz asparaginianowej (AspAT)], bilirubiny i γ-glutamylotranspeptydazy (GGT) zachowują swój normalny poziom przez cały okres ciąży (tab. 3). Wszelkie ich zmiany odbiegające od prawidłowych wartości wymagają badań diagnostycznych.

W badaniach za pomocą mikroskopu świetlnego wątroba wygląda normalnie lub prawie normalnie [3].

Badanie ultrasonograficzne jest najbezpieczniejszym sposobem diagnostycznego obrazowania wątroby podczas ciąży. Jeżeli jednak jest wymagane obrazowanie bardziej szczegółowe, bezpieczną metodę stanowi rezonans magnetyczny bez podawania kontrastu.

CHOROBY WĄTROBY ZWIĄZANE Z CIĄŻĄ

Niepowściągliwe wymioty ciężarnych

Niepowściągliwe wymioty w czasie ciąży (*hyperemesis gravidarum* – HG) prowadzą do odwodnienia, zakłócenia stężeń elektrolitów, utraty masy ciała o 5% lub do cięższych powikłań pokarmowych. Przypadłość ta pojawia się u 0,2–2% wszystkich kobiet w ciąży, zwykle w pierwszym trymestrze [4, 5]. Czynnikami ryzyka są: wiek poniżej 25 lat, występująca już wcześniej cukrzyca, nadczynność tarczycy, nadwaga, mnogie ciąże, niepowściągliwe wymioty w wywiadzie [6, 7]. Niepowściągliwe wymioty mogą się rozpocząć już w 4. tygodniu ciąży, a ustępują zwykle w 18. tygodniu. W tym czasie obserwuje się nieprawidłowe wyniki badań biochemicznych prób wątrobowych u 50% pacjentek. Stwierdza się wzrosty aktywności AlAT, zwykle 1–3-krotne, ale niekiedy nawet 20-krotne powyżej normy [8]. Nieprawidłowości parametrów biochemicznych ustępują wraz z ustaniem wymiotów. Terapia HG polega na leczeniu podtrzymującym. Uzupełnienie diety o witaminy, szczególnie tiaminy, stanowi postępowanie obowiązkowe w celu niedopuszczenia do encefalopatii Wernickego. Większość pacjentek wymaga 5–8-dniowej hospitalizacji. Hospitalizacja jest konieczna dla nawodnienia, odżywienia i zastosowania leczenia objawowego środkami przeciwwymiotnymi. Nawrót przypadłości w kolejnych ciążach jest stosunkowo powszechny.

Wewnątrzwątrobowa cholestaza kobiet w ciąży

Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych (*intrahepatic cholestasis of pregnancy* – IHCP) występuje pod koniec drugiego lub w trzecim trymestrze ciąży. Charakteryzuje się intensywnym świądem skóry i zwiększonym stężeniem kwasów żółciowych (BA) oraz samoistnym ustąpieniem objawów w ciągu 4–6 tygodni po urodzeniu dziecka [9]. Często obserwuje się nawrót tej przypadłości w kolejnych ciążach. Częstość występowania tych zmian w Europie mieści się w zakresie od 1% do 1,5% ciąż, najczęściej pojawia się w Skandynawii (2%). Największą częstość występowania IHCP w krajach Ameryki Południowej (do 27%) obserwuje się u Indian z plemienia Araukanów w Chile [9, 10]. Etiologia i patogeneza IHCP jest nieznana i na pewno wieloczynnikowa. Wydaje się, że w wydzielanie żółci prowadzące do gromadzenia się kwasów żółciowych jest zaangażowana mutacja genetyczna w MDR3 kanalikowego transportera fosfolipidów. Wzrost stężenia estrogenów i progesteronu podczas ciąży może dodatkowo upośledzać funkcję transporterów, co prowadzi do IHCP [11]. Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych cechuje się uderzającym zróżnicowaniem geograficznym, ponadto wpływ na jej rozwój mają czynniki dietetyczne, np. niedobór selenu [12]. Występujące przy IHCP powikłania obejmują: niewydolność łożyska, przedwczesny poród i nagły zgon płodu, prawdopodobnie z powodu zwiększonego stężenia BA. Kwasy żółciowe płodu są zwykle transportowane przez błonę łożyska do układu krążenia matki. Duże stężenia BA korelują z chorobowością i śmiertelnością płodu [13]. Nieprawidłowy transport kwasów żółciowych z układu krążenia płodu do układu krążenia matki, wzrost stężenia BA w układzie krążenia matki i niedojrzałość (wcześniactwo) układów transportowych płodu mogą się przyczynić do zwiększenia stężenia BA płodu w IHCP. Ważnym objawem IHCP jest świąd skóry, zwłaszcza na dłoniach i podeszwach stóp, po którym pojawiają się objawy uogólnione, które zwykle stwierdza się od 25. tygodnia ciąży. Żółtaczka jest rzadko spotykana, ale jeżeli wystąpi, to po 2–4 tygodniach od pojawienia się świądu u 10–25% dotkniętych tą przypadłością kobiet. Inne objawy obejmują nudności, wymioty i ból w obrębie jamy brzusznej. Aktywność aminotransferazy może wzrosnąć nawet 20-krotnie w stosunku do normy. Podwyższona aktywność GGT jest w IHCP zjawiskiem raczej niezwykłym, ale wskazuje na mutacje genu MDR3 lub – co jest bardzo ważne – na schorzenie wątroby jako chorobę zasadniczą, niezwiązaną w żaden sposób z ciążą. Najbardziej swoistym i czułym wyznacznikiem IHCP jest stężenie kwasów żółciowych w surowicy powyżej 10 μmol/l i zwiększone do 100-krotności stężenia normalnego. Wyniki badań wykazały, że powikłania u płodu korelują ze stężeniem BA w surowicy – ryzyko powikłań nie występuje, jeżeli stężenie utrzymuje się poniżej 40 μmol/l [13]. Diagnostyka różnicowa cholestazy w ciąży jest bardzo szeroka i obejmuje wirusowe zapalenia wątroby, kamicę żółciową, pierwotną marskość żółciową, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych. Stan zdrowia matki nie ulega pogorszeniu w wyniku IHCP, jednak u do 44% kobiet z tym schorzeniem występuje przedwczesny poród, natomiast 11–20% dzieci urodzonych przez kobiety z IHCP jest zagrożonych chorobowością i śmiertelnością [14]. Z tego względu u kobiet z IHCP wymagane jest uważne i dokładne monitorowanie płodu [15]. Kwas ursodeoksycholowy (UDCA) (kategoria B wg FDA) zmniejsza matczyne objawy IHCP, tj. świąd i żółtaczkę [16]. Duża dawka UDCA (1,5–2,0 g/dobę) zmniejsza nieprawidłowe stę-

żenie BA u matek i u płodów i jest przy tym całkowicie bezpieczna dla płodu. Lek ten jest bardziej skuteczny od cholestyraminy w zakresie zmniejszania świądu, aktywności aminotransferaz i stężenia kwasów żółciowych, przy mniejszej liczbie wcześniaczych porodów i efektów ubocznych. Drugi lek – cholestyramina (kategoria C wg FDA) – jest stosowany jako alternatywa dla UDCA, ale może powodować koagulopatię w okresie niemowlęcym. Ponieważ wiązanie BA może zmniejszać wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, należy uwzględnić uzupełnienie diety witaminami A, D, E, a szczególnie witaminą K u kobiet leczonych cholestyraminą [14].

CHOROBY WĄTROBY W PRZEBIEGU CIĄŻY ZWIĄZANE Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

Nadciśnienie tętnicze w ciąży jest definiowane jako ciśnienie krwi powyżej 140/90 mm Hg w co najmniej dwóch pomiarach. Stan przedrzucawkowy, rzucawka, zespół HELLP (hemoliza, zwiększone stężenie enzymów wątrobowych), zawał wątroby i pęknięcie wątroby wiążą się z nadciśnieniem tętniczym w ciąży.

Stan przedrzucawkowy i rzucawka

Stan przedrzucawkowy (*pre-eclampsia*) jest wieloukładowym zaburzeniem występującym w 5–10% wszystkich ciąż. Zwykle pojawia się pod koniec drugiego lub w trzecim trymestrze ciąży. Może obejmować nerki, ośrodkowy układ nerwowy, układ krwiotwórczy i wątrobę. Charakteryzuje się nadciśnieniem tętniczym i białkomoczem (powyżej 300 mg/dobę) po 20 tygodniach ciąży i/lub w ciągu 48 godzin po porodzie. Do rozpoznania stanu przedrzucawkowego nie są już wymagane obrzęki [17]. Występowanie napadów odróżnia rzucawkę (*eclampsia*) od stanu przedrzucawkowego. Nietypowy stan przedrzucawkowy cechuje się wystąpieniem typowych objawów i nieprawidłowości biochemicznych, ale bez nadciśnienia tętniczego i białkomoczu. Do czynników ryzyka stanu przedrzucawkowego należą ekstremalny wiek zajścia w ciążę (< 16 lat i > 45 lat), występowanie nadciśnienia tętniczego w poprzedniej ciąży, insulinooporność i otyłość [18]. W przebiegu stanu przedrzucawkowego dochodzi do niedokrwienia łożyskowego, prowadzącego do zaburzenia funkcji śródbłonka i uaktywnienia się krzepliwości [19]. Predyspozycje genetyczne oraz nierównowaga prostacykliny i tromboksanu są również wymieniane w patogenezie stanu przedrzucawkowego [20]. Cechy kliniczne obejmują ból w prawej górnej części jamy brzusznej, bóle głowy, nudności i wymioty. W wynikach badań laboratoryjnych stwierdza się 10–20-krotny wzrost aktywności fosfatazy zasadowej, przekraczający poziomy normalnie obserwowane w ciąży, oraz wzrosty stężenia bilirubiny do 5 mg/dl. Śmiertelność matek z powodu stanu przedrzucawkowego lub rzucawki jest w krajach uprzemysłowionych zjawiskiem rzadkim, ale w krajach rozwijających się może wynosić aż 15–20% [21]. Podobnie niewielka jest śmiertelność płodów (1–2% porodów). Chorobowość u matek i noworodków może obejmować odklejenie się łożyska, przedwczesny poród, ograniczenia wzrostu płodu. U matki pojawia się niewydolność nerek, obrzęk płuc, zdarzenie mózgowo-naczyniowe, przełomy nadciśnieniowe, pęknięcie lub zawał wątroby. Wątrobowy profil biochemiczny zwykle normalizuje się w ciągu 2 tygodni po porodzie.

Zespół HELLP

Zespół HELLP (ZH) w ciąży obejmuje hemolizę z mikroangiopatycznym rozmazem krwi, podwyższone wartości enzymów wątrobowych i małą liczbę płytek. Zespół HELLP został po raz pierwszy opisany w 1982 r. przez Weinsteina [22]. Występuje w 6 przypadkach na 1000 ciąż i rozwija się u 5–10% kobiet ze stanem przedrzucawkowym [23, 24]. Chociaż ZH wywołuje objawy podobne do stanu przedrzucawkowego i stanowi jedno z kryteriów ostrych stanów przedrzucawkowych, może się pojawić u kobiet, u których nie występują żadne inne objawy tej choroby. Wskaźnik zgonów niemowląt w okresie okołoporodowym wynosi od 6% do 70%. Zgony te są przypisywane wcześniactwu lub stanowią wtórny skutek powikłań u matki. Zespół HELLP pojawia się zwykle w drugim lub trzecim trymestrze ciąży, ale może również wystąpić po porodzie. Czynniki ryzyka obejmują zaawansowany wiek matki, wielorództwo i rasę białą. Patogeneza zespołu HELLP jest nieznana. Przy założeniu, że jest to rodzaj ostrego stanu przedrzucawkowego, prawdopodobnie jego początku należy szukać w nieprawidłowym rozwoju łożyska i jego funkcji [25]. Przyczyn tego schorzenia upatruje się w zaburzeniu wydzielania cytokin prozapalnych, hormonów wazokonstrykcyjnych i uszkodzeniu śródbłonka naczyń. U mniej niż 2% pacjentek etiologia ZH wydaje się związana z niedoborem dehydrogenazy 3-hydroksyacylokoenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych u płodu. Najczęściej spotykanymi objawami są ból jamy brzusznej oraz wrażliwość dotykowa w nadbrzuszu środkowym i prawym górnym kwadrancie lub w okolicy podmostkowej. Wiele pacjentek cierpi z powodu nudności, wymiotów i złego samopoczucia, które mogą być nieprawidłowo postrzegane jako objawy nieswoistej choroby wirusowej lub wirusowego zapalenia wątroby, szczególnie w przypadku znacząco podwyższonej aktywności AlAT i dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w suro-

wicy. Do mniej powszechnych objawów zalicza się bóle głowy, zmiany w siatkówce oka, w tym obrzęk tarczy nerwu wzrokowego i związane z nim niekiedy zaburzenia wzrokowe, żółtaczkę i wodobrzusze. Błędne odczytywanie bólu jamy brzusznej, nudności, wymiotów i złego samopoczucia jako choroby wirusowej stanowi często pułapkę diagnostyczną, przyczyniającą się do zgonu lub ciężkiego stanu chorobowego matki [26]. Nadciśnienie tętnicze (ciśnienie krwi ≥ 140/90 mm Hg) oraz białkomocz obserwuje się w ok. 85% przypadków. Należy jednak pamiętać, że obie te przypadłości lub jedna z nich mogą występować u kobiet z ciężkim zespołem HELLP [27]. Typowe objawy pojawiają się pomiędzy 28. a 36. tygodniem ciąży, a niekiedy w drugim trymestrze ciąży lub w okresie poporodowym. Zespół HELLP w okresie poporodowym stwierdzono u 30% kobiet, zwykle w ciągu 48 godzin po porodzie, ale czasami aż po 7 dniach od porodu. Jedynie u 20% pacjentek z poporodowym ZH istniały dowody na występowanie stanu przedrzucawkowego w okresie przedporodowym. Stan chorobowy może obejmować rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, oderwanie się łożyska, ostrą niewydolność nerek, obrzęk płuc, podtorebkowy lub wewnątrzmiąższowy krwiak wątroby oraz odklejenie się siatkówki oka. Zarówno dla celów naukowych, jak i dla prognozowania powikłań chorobowych u matek potrzebne są precyzyjne kryteria rozpoznawania ZH (klasyfikacja Tennessee) [28]. Powszechnie stosowaną alternatywą jest klasyfikacja Missisipi, którą wykorzystuje się do definiowania ZH. Obejmuje ona: hemolizę ze wzrostem poziomu LDH i progresją niedokrwistości, dysfunkcję wątrobową (LDH > 600 IU/l), podwyższone wartości enzymów wątrobowych, niekiedy aktywność AlAT może osiągać wartości 10 razy powyżej normy. Małopłytkowość jest dalej klasyfikowana jako: ZH klasy 1 – najmniejsza liczba płytek ≤ 50 000 komórek/mm^3, ZH klasy 2 – najmniejsza liczba płytek ≤ 100 000 komórek/mm^3 lub ZH klasy 3 – najmniejsza liczba płytek ≤ 150 000 komórek/mm^3. Czas protrombinowy jest prawidłowy, chyba że pojawiają się dowody na występowanie zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego lub ciężkiego uszkodzenia wątroby. Stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosi powyżej 464 µmol/l i wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością i chorobowością u matek i płodów.

Ostre stłuszczenie wątroby w ciąży

Ostre stłuszczenie wątroby w ciąży (*acute fatty liver of pregnancy* – AFLP) po raz pierwszy zostało opisane w 1934 r. przez Standera i Caddena jako „ostry żółty zanik wątroby". Chorobę tę definiuje się jako mikropęcherzykowy naciek tłuszczowy komórek wątrobowych pojawiający się w drugiej połowie ciąży (zwykle w trzecim trymestrze). Jest ona częstą przyczyną niewydolności wątroby w ciąży. Wskaźniki zgonów u matek i płodów wykazują znamienny wzrost – od 1% do 20% [29]. Ostre stłuszczenie wątroby w ciąży stanowi jedną z mitochondrialnych cytopatii, obejmujących zespół Reye'a oraz inne choroby wątroby związane z lekami. Częstymi cechami charakterystycznymi tych zaburzeń są wymioty, hipoglikemia, kwasica mleczanowa, duże stężenie amoniaku we krwi oraz mikropęcherzykowe odkładanie się tłuszczów w narządach. Nieprawidłowość utleniania mitochondrialnego β jest rozpoznawana jako przyczyna tej choroby [30]. Postać kliniczna AFLP charakteryzuje się nudnościami, wymiotami, bólami brzucha i ogólnym osłabieniem 1–2 tygodni przed pojawieniem się objawów niewydolności wątroby z żółtaczką, hipoglikemią, encefalopatią wątrobową, a czasem koagulopatią. Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe może wystąpić przy prawidłowych próbach wątrobowych, ale zwykle nieprawidłowości obejmują zwiększone stężenia aminotransferazy, wydłużenie czasu protrombinowego oraz wzrost stężenia kwasu moczowego i bilirubiny w surowicy. Hipoglikemia stanowi w tym przypadku niekorzystny objaw prognostyczny. Stężenie amoniaku w surowicy wzrasta, a w ciężkich stanach chorobowych obserwuje się kwasicę mleczanową. Często spotyka się objawy niewydolności nerek. Leukocytoza występuje u 98% pacjentek. Rozpoznanie różnicowe obejmuje zespół HELLP i wirusowe zapalenia wątroby. Wyniki obrazowania ultrasonograficznego i tomografii komputerowej mogą być niespójne przy wykrywaniu nacieków tłuszczowych. W każdym przypadku należy wykonać badanie serologiczne. Chociaż standardem diagno-

TABELA 4. Skala Swansea (≥ 6 wymienionych objawów, których nie można wytłumaczyć innymi przyczynami, przemawia za ostrym stłuszczeniem wątroby)

wymioty
ból brzucha
polidypsja lub poliuria
encefalopatia
stężenie bilirubiny > 14 µmol/l
hipoglikemia < 4 mmol/l
stężenie kwasu moczowego > 340 µmol/l
leukocytoza > 11 × 10^6/l
wodobrzusze lub wątroba hiperechogeniczna (USG)
aktywność AspAT/AlAT > 42 IU/l
stężenie amoniaku > 47 µmol/l
zaburzenie czynności nerek, kreatyna > 150 µmol/l
koagulopatia PT > 14 s lub APTT > 34 s
stłuszczenie drobnokroplowe (biopsja wątroby)

stycznym jest biopsja wątroby, to jest ona rzadko wykonywana. Kryteria diagnostyczne Swansea stanowią alternatywę dla biopsji wątroby (tab. 4).

U kobiet z AFLP konieczny jest szybki poród. Może być wymagane podawanie glikokortykosteroidów w celu poprawy stanu płuc u wcześniaczych płodów. Po porodzie u kobiety może dojść do rozwoju długiej fazy cholestatycznej, trwającej do 4 tygodni. Przeszczepienie wątroby należy uwzględniać w przypadkach ciężkiej encefalopatii wątrobowej [31], pęknięcia wątroby oraz niemożności przywrócenia czynności wątroby. Urodzonego noworodka należy poddać badaniom pod kątem oznak hipoglikemii, niewydolności wątroby, miopatii oraz innych cech związanych z utlenianiem kwasów tłuszczowych.

CHOROBY WĄTROBY ISTNIEJĄCE PRZED CIĄŻĄ

Marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym

U kobiet z marskością wątroby (MW) zajście w ciążę zdarza się rzadko [32]. Marskość wątroby prowadzi do braku jajeczkowania i braku miesiączki ze względu na szereg czynników obejmujących zaburzony metabolizm hormonalny, np. estrogenowy [32, 33]. Jeżeli kobiecie z MW uda się zajść w ciążę, wiąże się to ze wzrostem zagrożenia samoistnym poronieniem, przedwczesnym porodem i zgonem okołoporodowym noworodka [34]. U pacjentek z MW występuje ponadto wysokie ryzyko wystąpienia niewyrównanej czynności wątroby ze względu na pogarszającą się syntetyczną czynność wątroby, rozwój puchliny brzusznej i encefalopatii wątrobowej [35]. Wskaźnik śmiertelności u matek wynosi w tej grupie 10,5% [35]. Prognozy dla matek zależą bardziej od stopnia zaburzenia funkcji wątroby w trakcie ciąży niż od przyczyny MW [36]. Nadciśnienie wrotne pogarsza się podczas ciąży z powodu wzrostu objętości i przepływu krwi. Ciśnienie wrotne może również wzrosnąć z powodu zwiększonego oporu naczyniowego wynikającego z zewnętrznego ucisku na żyłę główną dolną przez zawierającą płód macicę. Podczas ciąży aż do 25% pacjentek z żylakami doświadcza ich krwawienia [35, 36]. Ze względu na to wszystkie kobiety w ciąży powinny być poddawane badaniom przesiewowym na obecność żylaków od drugiego trymestru ciąży. Należy również rozważyć podawanie β-adrenolityków, jeżeli będą wskazane. Leczenie krwawiących żylaków polega na interwencji endoskopowej i leczeniu farmakologicznym. Niewiele jest informacji dotyczących stosowania oktreotydu w ciąży [37]. Propranolol jest bezpiecznie stosowany w ciąży, ale jego działania niepożądane obejmują opóźnienie wzrostu płodowego, rzadko skurcz u noworodków i hipoglikemię. Wszystkie pacjentki z MW powinny zostać poddane badaniom przesiewowym pod kątem żylaków. Wydaje się, że zakładanie opasek przed ciążą, jakkolwiek nie zostało to potwierdzone, stanowi właściwą metodę postępowania w przypadkach żylaków przełyku wysokiego ryzyka. Chociaż brakuje wiarygodnych doniesień oceniających wpływ przezpochwowego porodu na ryzyko krwotoków z żylaków, zaleca się u tych pacjentek rozwiązanie poprzez cesarskie cięcie, aby uniknąć zwiększonego wysiłku, jaki występuje przy porodzie drogami natury [38].

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

U kobiet chorującym na autoimmunologiczne zapalenie wątroby (*autoimmune hepatitis* – AIH) pomyślne zajście w ciążę jest możliwe. Niektóre badania wykazały, że nawrót aktywności choroby jest możliwy w pierwszych 3 miesiącach od porodu, chociaż AIH może wystąpić po raz pierwszy w trakcie ciąży [39, 40]. Kobiety z AIH potrzebują stabilnej immunosupresji przez cały okres ciąży lub – co jest bardziej prawdopodobne – w okresie poporodowym [41]. Reaktywację choroby leczy się zwiększonymi dawkami glikokortykosteroidów i azatiopryny. Chociaż azatiopryna jest teratogenna w modelach zwierzęcych, to skutki teratogenne u ludzi nie zostały opisane. Kobiety w wieku rozrodczym z AIH powinny otrzymać informację, że podjęcie decyzji o zajściu w ciążę wiąże się ściśle z koniecznością prawidłowej kontroli ich choroby. Pacjentki te muszą być monitorowane przez całą ciążę i we wczesnym okresie poporodowym ze względu na nieprzewidywalność przebiegu AIH podczas ciąży.

Choroba Wilsona

Choroba Wilsona (*Wilson's disease* – WD) jest rzadką, autosomalną, recesywną chorobą, polegającą na zaburzonym wydalaniu miedzi z żółcią, co prowadzi do osadzania się miedzi w wątrobie, mózgu i nerkach. U pacjentów z WD zwykle stwierdza się hiperbilirubinemię, wysoką aktywność aminotransferaz, niedokrwistość hemolityczną z ujemnym wynikiem testu Coombsa oraz małe stężenia fosfatazy zasadowej w surowicy. U kobiet w ciąży z nierozpoznaną WD występuje niekiedy ostra niewydolność wątroby i hemoliza, co może zostać błędnie zinterpretowane jako objawy zespołu HELLP. U ciężarnych z WD leczenie musi być kontynuowane przez cały czas trwania ciąży. Przerwanie terapii w trakcie ciąży może powodować ostry stan niewydolności wątroby [42]. Podawanie cynku można kontynuować podczas ciąży bez żadnych negatywnych efektów dla płodu [43]. Amerykańskie

Stowarzyszenie ds. Badań Chorób Wątroby (*American Association for the Study of Liver Diseases* – AASLD) zaleca zmniejszenie dawek D-penicylaminy i trientyny do niezbędnego minimum (zwykle do poziomu 25–50% dawki przed ciążą) [44], zwłaszcza gdy zbliża się termin porodu. Dawki wyjściowe można przywrócić po porodzie. Matka powinna zostać objęta specjalistycznym poradnictwem, natomiast zarówno matka, jak i płód powinni być ściśle monitorowani przez cały okres ciąży. Karmienie piersią nie jest zalecane, ponieważ D-penicylamina może być szkodliwa dla niemowlęcia, a bezpieczeństwo stosowania trientenu i cynku nie zostało ustalone.

Pierwotna marskość żółciowa i pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

Istnieje niewiele doniesień dotyczących przebiegu ciąży u pacjentek z pierwotną marskością żółciową (*primary biliary cirrhosis* – PBC). Opisane wyniki wskazują na prawidłowy przebieg ciąży lub złe prognozy dla matki i dziecka [45, 46]. Wcześniejsze rozpoznanie oraz stosowanie UDCA w bezpiecznym dla przebiegu ciąży leczeniu wiązało się z korzystnymi wynikami [47]. Wydaje się, że pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (*primary sclerosing cholangitis* – PSC) nie ogranicza rozrodczości, natomiast w jednym doniesieniu opisano pomyślny wynik ciąży u kobiety z tą chorobą [48].

Przewlekłe zapalenie wątroby typu B

Wirus zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) jest wirusem DNA wysoce zakaźnym i przenoszonym poprzez dożylne iniekcje, kontakty płciowe oraz wertykalnie od matki na płód. Może powodować ostre lub przewlekłe zapalenie wątroby. Ciąża nie wpływa bezpośrednio na przebieg zakażenia. Przewlekłe zapalenie wątroby typu B (*chronic hepatitis B* – CHB) w ciąży stanowi istotny problem, stwarzający unikatowe wręcz wyzwania. Ciąża wiąże się z dużymi poziomami kortykosteroidów nadnerczowych, co może powodować wzrosty wiremii i poziomów estrogenów, które ograniczają replikację HBV, co zostało potwierdzone w badaniach laboratoryjnych na modelach zwierzęcych. W trakcie ciąży nie odnotowano znaczących różnic w nasileniu wiremii HBV, chociaż stężenia AlAT wykazywały tendencję wzrostową w późnym okresie ciąży oraz w okresie poporodowym [49]. Panowało przekonanie, że u pewnej części kobiet występują nawroty aktywności chorobowej z serokonwersją HBeAg w ciągu pierwszych miesięcy po porodzie [50]. Nie określono natomiast dostatecznie wpływu przewlekłego zakażenia HBV na przebieg ciąży. W dużym badaniu klinicznym nie stwierdzono żadnych różnic w odniesieniu do wieku ciążowego przy porodzie, okołoporodowej masy ciała noworodka, częstości występowania porodów wcześniaczych, żółtaczki okresu noworodkowego, wrodzonych nieprawidłowości lub śmiertelności okołoporodowej w porównaniu z kobietami z dodatnim wynikiem oznaczeń HBsAg (grupa kontrolna) [51]. Nowe doniesienie przedstawia związek zakażenia matki HBV (matka HBsAg-dodatnia) z cukrzycą ciążową i krwawieniami przedporodowymi [51]. Sugerowano też związek tego zakażenia z przedwczesnymi porodami. Leczenie powinno być prowadzone zgodnie z wytycznymi opublikowanymi przez towarzystwa medyczne: AASLD, Europejskie Stowarzyszenie ds. Wątroby (*European Association for the Study of the Liver* – EASL) lub Stowarzyszenie ds. Badań Wątroby Azji i Pacyfiku (*Asian Pacific Association for the Study of the Liver*). Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) dopuściła do obrotu siedem produktów leczniczych przewidzianych do leczenia CHB u kobiet niebędących w ciąży (tab. 5).

TABELA 5. Leki dopuszczone do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B wg FDA

Lek	Kategoria	Wskazanie
tenofowir (Viread)	B	HBV i HIV
telbiwudyna (Tyzeka)	B	HBV
interferon (Intron A)	C	HCV i HBV
interferon pegylowany α2a (Pegasys)	C	HCV i HBV
interferon pegylowany α2b (PegIntron)	C	HCV
entekawir (Baraclude)	C	HBV
adefowir (Hepsera)	C	HBV
lamiwudyna (Zeffix)	C	HBV i HIV

Stosowanie interferonu w ciąży jest przeciwwskazane. Tenofowir i telbiwudyna należą do kategorii B ryzyka w ciąży, wszystkie pozostałe leki należą do kategorii C. Wybór – leczyć czy nie leczyć – należy wyważyć, zestawiając korzyści z zagrożeniami, zarówno dla zdrowia matki, jak i płodu. Z tego względu uzasadnione wydaje się leczenie tych kobiet, szczególnie pod koniec ciąży (od 28. tygodnia), lekami kategorii ryzyka B lub lamiwudyną (wzrost liczby wad okołoporodowych, jeżeli jest stosowana w pierwszym trymestrze) [52, 53]. Niemowlęta zakażonych matek powinny otrzymać immunoglobuliny oraz szczepienie przeciwko HBV tuż po porodzie.

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C

Występowanie zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) na świecie szacuje się

TABELA 6. Leki dopuszczone do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C wg FDA

Lek	Kategoria	Wskazanie
telaprewir (Incivo)	B	HCV
interferon (Intron A)	C	HCV
ledipaswir (Harvoni – ledipaswir + sofosbuwir)	B	HCV
pegylowany interferon α2a (Pegasys)	C	HCV
pegylowany interferon α2b (PegIntron)	C	HCV
sofosbuwir (Sovaldi, Harvoni – sofosbuwir + ledipaswir)	B	HCV
symeprewir (Olysio)	C	HCV
rybawiryna (Rebetol, Copegus itp.)	X	HCV
boceprewir (Victrelis)	B	HCV
ombitaswir, parytaprewir, rytonawir, dazabuwir (Viekira Pak)	B	HCV

na 1–8% u kobiet w ciąży i 0,05–5% u dzieci [54]. U kobiet z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (*chronic hepatitis C* – CHC) ciąża może przebiegać bez powikłań, bez pogarszania się choroby wątroby ani bez żadnych innych zdarzeń niepożądanych ze strony matki lub płodu. Niektóre badania, w których oceniano wpływ CHC na stan wątroby oraz na zdrowie matki i płodu, sugerują jednak potencjalne zagrożenia. Przeniesienie wirusa od matki na noworodka jest możliwe, ale wydaje się mniej prawdopodobne niż w przypadku HBV – ze wskaźnikiem ok. 5–10% noworodków urodzonych z matek z dodatnim wynikiem oznaczenia przeciwciał przeciwko HCV. Ryzyko zakażenia jest jednak w przybliżeniu 3-krotnie wyższe u noworodków urodzonych przez kobiety ze skojarzonym zakażeniem HCV i HIV [55]. Przeniesienie zakażenia następuje wyłącznie od matek, które są RNA-HCV-dodatnie (w przeciwieństwie do tych, które są anty-HCV-dodatnie, ale RNA-HCV-ujemne), natomiast ryzyko przeniesienia może – jak w przypadku HIV – wiązać się częściowo z poziomem wiremii w czasie porodu. Wydłużone przerwanie błon płodowych (> 6 godzin) może zwiększać ryzyko przeniesienia zakażenia, tak więc zaleca się, aby maksymalnie skracać drugi etap porodu [54]. Podobnie jak w przypadku CHB wydaje się, że cesarskie cięcie nie ogranicza ryzyka przeniesienia zakażenia [55]. Wczesne rozpoznanie zakażenia u noworodków wymaga oznaczenia RNA-HCV, ponieważ przeciwciała anty-HCV są biernie przenoszone od matki. Brakuje dowodów na to, że karmienie piersią stanowi ryzyko dla niemowląt urodzonych przez kobiety zakażone HCV, jeśli brodawki piersiowe nie są popękane lub krwawiące. Leczenie kobiet ciężarnych zakażonych HCV jest przeciwwskazane, ponieważ rybawiryna jest lekiem o działaniu teratogennym (tab. 6).

Przewlekłe zapalenie wątroby typu D

Wirus zapalenia wątroby typu D (*hepatitis D virus* – HDV) jest wirusem RNA wymagającym do replikacji powierzchniowego antygenu (HBsAg) HBV. Chociaż przeniesienie wertykalne jest możliwe, to profilaktyka wirusowego zapalenia wątroby typu B chroni przed zakażeniem HDV [56].

Kamica żółciowa

Zmiany fizjologiczne w przebiegu prawidłowej ciąży, szczególnie zmiany hormonalne, ograniczają kurczliwość pęcherzyka żółciowego i zmieniają skład żółci. Zwiększa się jej nasycenie cholesterolem, co powoduje wzrost litogenności żółci [57, 58]. Częstość występowania kamieni żółciowych w ciąży wynosi do 12% [57]. Kamica pęcherzyka żółciowego może powodować kolki żółciowe. Objawy niekiedy są nieswoiste – nudności, wymioty, nietolerancja tłustych pokarmów. Postępowanie jest zwykle zachowawcze i obejmuje nawodnienie oraz antybiotyki, jeżeli są wskazania. W cięższych przypadkach może zostać zalecone wycięcie pęcherzyka żółciowego. W przypadku kamicy przewodowej można przeprowadzić leczenie endoskopowe z ekstrakcją złogu, podejmując wcześniej odpowiednie środki w celu ograniczenia narażenia płodu na promieniowanie.

Gruczolak wątrobowy i ogniskowy rozrost guzkowy wątroby

Liczba gruczolaków wątrobowokomórkowych wzrosła od momentu wprowadzenia doustnych środków antykoncepcyjnych. Stwierdza się związek pomiędzy ciążą i gruczolakami wątrobowymi w związku z podwyższonym poziomem hormonów [59, 60]. Gruczolaki wątrobowe (gruczolaki wątrobowokomórkowe) mogą wykazywać wzrost w trakcie ciąży, przy czym zmiany tego rodzaju zwiększają ryzyko samoistnego krwawienia i pęknięcia. W jednym z badań pęknięcie gruczolaka spowodowało zgon 44% matek oraz utratę płodu u 38% [61]. Ryzyko pęknięcia gruczolaka zwiększa się pod koniec ciąży. Jedną z metod postępowania u kobiet w ciąży z gruczolakami wątrobowymi jest wdrożenie regularnego monitorowania pod kątem ewentualnych krwawień. W przypadku stwierdzenia krwawienia pacjentka musi zostać poddana ostatecznej terapii z resekcją płata wątroby. Interwencja chirurgiczna jest również zalecana u kobiet ze zmianami o wielkości przekraczającej 5 cm (najlepiej w drugim trymestrze) [60]. Opisano kilkanaście przypadków pęknięcia gruczolaka wątrobowego w trakcie ciąży, wskaźnik śmiertelności wynosił 59% u matek i 62% u płodów [61]. Tak wysoka śmiertelność może być

związana z opóźnieniami rozpoznania pęknięcia gruczolaka z powodu pomylenia go z innymi nieprawidłowościami, takimi jak stan przedrzucawkowy lub zator płucny. Kobiety z mniejszymi zmianami i te, u których brakuje dowodów na występowanie krwawienia, mogą być monitorowane metodą ultrasonografii i rezonansu magnetycznego. Gruczolaki wątrobowe należy odróżnić od innych łagodnych guzów wątroby, które nie wykazują charakterystycznych odpowiedzi hormonalnych. Jedną z takich zmian jest ogniskowy rozrost guzkowy (*focal nodular hyperplasia* – FNH).

Rak wątrobowokomórkowy

Jakkolwiek rzadko, przypadki raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) były opisywane podczas ciąży. Ciężarne kobiety z HCC mogą mieć krótszy czas przeżycia niż pacjentki z HCC niebędące w ciąży. Wyższe poziomy estrogenu i supresja układu odpornościowego podczas ciąży mogą odgrywać pewną rolę w progresji tego raka [62]. Metody postępowania, takie jak chirurgiczna resekcja i radiologiczna ablacja, można rozważyć u niektórych, wybranych pacjentek. Dostępne są ograniczone dane o postępowaniu w przypadkach HCC w ciąży.

CHOROBY WĄTROBY PRZYPADKOWO WYSTĘPUJĄCE PODCZAS CIĄŻY

Ostre wirusowe zapalenie wątroby stanowi najczęstszą przyczynę żółtaczki w ciąży, występującej średnio w 1–2 na 1000 przypadków. Przebieg tych zmian jest zwykłe łagodny, z wyjątkiem wirusowego zapalenia wątroby typu E i ciężkiego nadostrego, bezżółtaczkowego zapalenia wątroby. Podczas gdy zakażenia wirusami pierwotnie hepatotropowymi w ciąży nie zawsze wpływają na jej wynik, to ich przeniesienie na noworodka w każdym przypadku stanowi problem, który zostanie omówiony poniżej. Rozpoznanie wirusowego zapalenia wątroby w ciąży nie różni się niczym od rozpoznania tej choroby u kobiet niebędących w ciąży [63, 64].

Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu A

Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu A (*acute hepatitis A* – AHA) w ciąży może ulec samowyleczeniu, a przeniesienie tego wirusa z matki na płód jest bardzo rzadkie i zostało opisane jedynie w kilku przypadkach [65]. Przeniesienie wirusa może teoretycznie nastąpić w trakcie porodu przezpochwowego, jeżeli odbywa się on w okresie jego inkubacji. Ryzyko przedwczesnego porodu może wzrosnąć u kobiet z ciężkim przebiegiem choroby w trzecim trymestrze. Postępowanie ogranicza się do leczenia podtrzymującego z optymalnym nawodnieniem i odżywianiem. Przeciwciała IgG HAV są biernie przenoszone na noworodka, co może zapewnić jego ochronę w pierwszych kilku miesiącach życia. Rzadko AHA może prowadzić do piorunującej niewydolności wątroby. Szczepionka z inaktywowanego HAV i profilaktyka immunoglobulinowa stanowią bezpieczne metody postępowania w ciąży na obszarach endemicznego występowania choroby [65]. Nie stwierdzono okołoporodowego przenoszenia wirusa [65].

Ostre wirusowe zapalenie wątroby B

Ostre wirusowe zapalenie wątroby B (*acute hepatitis B* – AHB) jest najczęstszą przyczyną żółtaczki w ciąży [64]. Ostre zakażenie HBV w ciąży nie ma zwykle przebiegu ciężkiego i nie wiąże się ze wzrostem śmiertelności, a HBV nie ma działania teratogennego [64]. Zakażenie podczas ciąży nie powinno stanowić wskazania do jej przerwania. Istnieją doniesienia opisujące wzrost częstości występowania małej masy urodzeniowej i wcześniactwa u noworodków urodzonych przez matki z AHB [66]. Ponadto AHB we wczesnym etapie ciąży wiąże się z 10-procentowym wskaźnikiem okołoporodowego przenoszenia wirusa [63]. Wskaźniki przenoszenia wirusa wykazują znamienny wzrost, jeżeli zakażenie HBV wystąpi podczas porodu lub tuż przed nim, a ich wartość wynosi do 60% [64]. Terapia AHB w czasie ciąży jest zwykle objawowa. Leczenie przeciwwirusowe jest najczęściej niepotrzebne, z wyjątkiem kobiet z ostrą niewydolnością wątroby.

Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu C

Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu C (*acute hepatitis C* – AHC) w przebiegu ciąży było rzadko opisywane w dokumentach medycznych kobiet w ciąży. Jego występowanie jest ograniczone do grup wysokiego ryzyka, takich jak narkomani przyjmujący dożylnie substancje odurzające, podczas gdy ryzyko w populacji ogólnej jest niewielkie. Z epidemiologicznego punktu widzenia AHC nie stanowi istotnego problemu u kobiet w ciąży [67–69].

Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu E

Wirus zapalenia wątroby typu E (*hepatitis E virus* – HEV) zasadniczo wywołuje samoograniczające się ostre zapalenie wątroby typu E (*acute hepatitis E* – AHE), chociaż może również wystąpić zapalenie piorunujące. Przewlekłe zapalenie wątroby nie rozwija się po ostrym zakażeniu HEV. Z niezrozumiałych przyczyn piorunująca niewydolność wątroby występu-

je częściej podczas ciąży, co skutkuje bardzo wysokim wskaźnikiem zgonów – na poziomie 15–25%, głównie u kobiet w trzecim trymestrze ciąży [70–72]. Czynnikiem przyczynowym może być to, że ciąża predysponuje do zwiększonej replikacji wirusa [73]. Zakażenie HEV może pogorszyć czynność wątroby u pacjentek z występującą już chorobą wątroby oraz u pacjentek niedożywionych [73, 74].

Wirus opryszczki pospolitej

Zapalenie wątroby wywołane przez wirus opryszczki pospolitej (*herpes simplex virus* – HSV) jest rzadkie. Występuje u kobiet z niedoborami układu odpornościowego lub u dzieci [75, 76]. Kobiety w ciąży mają większą skłonność do zachorowania na zapalenie wątroby wywołanej HSV niż populacja ogólna [77], przy 39-procentowym wskaźniku zgonów wśród chorujących matek. Serotypy 1 i 2 HSV obserwowane w ciąży są skutkiem choroby pierwotnej lub utajonej. Stwierdza się podwyższone aktywności transaminaz wątrobowych, zwykle 100-krotnie powyżej górnej granicy normy, z prawidłowym lub nieco zwiększonym stężeniem bilirubiny, małopłytkowością, leukopenią i koagulopatią. Zmiany śluzówkowo-skórne związane z zakażeniem HSV mogą występować, ale tylko w 50% przypadków [78]. Wirusowe zapalenie wątroby wywołane HSV należy uwzględniać u każdej kobiety w ciąży z upośledzeniem czynności wątroby. Podczas podejmowania decyzji klinicznych dotyczących postępowania z kobietą w ciąży z zakażeniem HSV należy uwzględnić kategorię zakażenia (tj. pierwotne zakażenie narządów płciowych, pierwszy epizod zakażenia narządów płciowych lub zakażenie nawrotowe) oraz punkt czasowy zakażenia w stosunku do porodu. Zawsze należy proponować leczenie pacjentkom z pierwotnym lub pierwszym niepierwotnym epizodem zakażenia narządów płciowych, niezależnie od momentu wystąpienia podczas ciąży. Terapia może być wskazana przy nawrotowym zakażeniu w celu zmniejszenia objawów. Supresyjną terapię przeciwwirusową proponuje się w 36. tygodniu ciąży kobietom z nawrotową opryszczką narządów płciowych w wywiadzie w celu ograniczenia ryzyka zmian w czasie porodu. Powinna być ona kontynuowana do czasu po porodzie. Zarówno dane z badań klinicznych, jak i eksperymentów na zwierzętach dotyczące podawania acyklowiru podczas ciąży, w tym w pierwszym trymestrze, sugerują, że lek ten jest bezpieczny na wszystkich etapach ciąży [79].

Zespół Budda-Chiariego

Zespół Budda-Chiariego (*Budd-Chiari syndrome* – BCS) powoduje zakrzepicę jednej lub więcej z trzech żył wątrobowych, co skutkuje biernym przekrwieniem zatok wątrobowych i prowadzi do niedokrwienia i nadciśnienia wrotnego. Zespół Budda-Chiariego rzadko występuje w ciąży, ale jeżeli się pojawi, może mieć poważne konsekwencje zarówno dla matki, jak i płodu. U pacjentek z rozpoznanym BCS zwiększa się ryzyko zaostrzenia choroby ze względu na wzrost stężenia żeńskich hormonów płciowych. Fizjologiczny stan nadkrzepliwości może się przyczynić do rozwoju BCS w ciąży. Zespół ten zwykle wiąże się z zaburzeniami mieloproliferacyjnymi. Do innych predysponujących czynników należy czynnik V, mutacja Leidena oraz mutacje genu protrombiny. Zespół Budda-Chiariego występuje u 20% kobiet stosujących przed ciążą doustne środki antykoncepcyjne [80]. Cechy kliniczne obejmują ból w prawym górnym kwadrancie, żółtaczkę i puchlinę brzuszną. Dla rozpoznania choroby bardzo istotne jest obrazowanie diagnostyczne przy użyciu USG z przepływami Dopplera. Leczenie polega na początku na podawaniu środków przeciwzakrzepowych, rozpoznaniu czynników zwiększających krzepliwość oraz stosowaniu zespoleń naczyniowych. W ekstremalnych przypadkach wykonuje się przeszczepienie wątroby.

Polekowe zapalenie wątroby

Kobiety w ciąży zwykle przyjmują mniej leków niż kobiety niebędące w ciąży. Ciąża nie wiąże się z podwyższoną podatnością na toksyczność polekową. Zapalenie wątroby wywołane działaniem leków może jednak wystąpić w trakcie ciąży i należy je uwzględniać u pacjentek z nieprawidłowymi wynikami prób wątrobowych. Przyczyną mogą być zarówno leki przepisywane przez lekarza (np. metyldopa) [81], jak i ogólnie dostępne, w tym preparaty ziołowe. Podstawowe postępowanie w przypadku polekowych zmian wątrobowych polega na odstawieniu leku i ścisłej obserwacji stanu zdrowia pacjentki.

PODSUMOWANIE

Choroby wątroby w czasie ciąży można podzielić na zaburzenia występujące wcześniej, współistniejące lub stwierdzane przypadkowo. Zmiany te obejmują: niepowściągliwe wymioty, wewnątrzwątrobową cholestazę ciężarnych, stan przedrzucawkowy, rzucawkę, zespół HELLP i AFLP. Najważniejsze zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych, występujące wcześniej lub zbieżne z ciążą, obejmują chorobę pęcherzyka żółciowego, ostre wirusowe zapalenie wątroby oraz przewlekłe zapalenie wątroby o różnej etiologii. Ciąże są rzadkością u kobiet z ciężkimi, przewlekłymi chorobami wątroby. U kobiet z przewlekłym wirusowym

zapaleniem wątroby możliwa jest normalna ciąża pod warunkiem stabilnej czynności wątroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Wenstrom DK (ed.). Williams obstetrics. McGraw Hill 2005; 122-50.
2. Rolfes DB, Ishak KG. Liver disease in pregnancy. Histopathology 1986; 10: 555-70.
3. Fairweather DV. Nausea and vomiting during pregnancy. Obstet Gynecol Ann 1978; 7: 91-105.
4. Kallen B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1987; 26: 291-302.
5. Kuscu NK, Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. Postgrad Med J 2002; 78: 76-9.
6. Fell DB, Dodds L, Joseph KS, et al. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. Obstet Gynecol 2006; 107: 277-84.
7. Conchillo JM, Pijnenborg JM, Peeters P, et al. Liver enzyme elevation induced by hyperemesis gravidarum: aetiology, diagnosis and treatment. Neth J Med 2002; 60: 374-8.
8. Reyes H. The enigma of intrahepatic cholestasis of pregnancy: lessons from Chile. Hepatology 1982; 2: 87-96.
9. Schneider G, Paus TC, Kullak-Ublick GA, et al. Linkage between a new splicing site mutation in the MDR3 alias ABCB4 gene and intrahepatic cholestasis of pregnancy. Hepatology 2007; 45: 150-8.
10. Saleh MM, Abdo KR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature and evaluation of current evidence. J Womens Health (Larchmt) 2007; 16: 833-41.
11. Reyes H, Baez ME, Gonzalez MC, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. J Hepatol 2000; 32: 542-9.
12. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. Hepatology 2004; 40: 467-74.
13. Arrese M, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle. Ann Hepatol 2006; 5: 202-5.
14. Hay JE. Liver disease in pregnancy. Hepatology 2008; 47: 1067-76.
15. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary disease: a population-based study. Hepatology 2006; 43: 723-8.
16. Mahadevan U, Kane S. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. Gastroenterology 2006; 131: 283-311.
17. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynaecol 2003; 102: 181-92.
18. Thadhani R, Solomon CG. Preeclampsia: a glimpse into the future? N Engl J Med 2008; 359: 858-60.
19. Caniggia I, Winter J, Lye SJ, Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. Placenta 2000; 21 (Suppl A): S25-30.
20. Walsh SW, Vaughan JE, Wang Y, Roberts LJ. Placental isoprostane is significantly increased in preeclampsia. FASEB J 2000; 14: 1289-96.
21. Osungbade KO, Ige OK. Public health perspectives of preeclampsia in developing countries: implication for health system strengthening. J Pregnancy 2011; 2011: 481095.
22. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982; 142: 159-67.
23. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet 2005; 365: 785-99.
24. Egerman RS, Sibai BM. HELLP syndrome. Clin Obstet Gynecol 1999; 42: 381-9.
25. Mihu D, Costin N, Mihu CM, et al. HELLP syndrome – a multisystemic disorder. J Gastrointestin Liver Dis 2007; 16: 419-24.
26. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 166: 117-23.
27. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, et al. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 924-8.
28. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. Obstet Gynecol 2004; 103: 981-91.
29. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 1000-6.
30. Fesenmeier MF, Coppage KH, Lambers DS, et al. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 1416-9.
31. Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, et al. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 389-95.
32. Steven MM, Buckley JD, Mackay IR. Pregnancy in chronic active hepatitis. Q J Med 1979; 48: 519-31.
33. Russell MA, Craigo SD. Cirrhosis and portal hypertension in pregnancy. Semin Perinatol 1998; 22: 156-65.
34. Brunt PW, Kew MC, Scheuer PJ, Sherlock S. Studies in alcoholic liver disease in Britain. Clinical and pathological patterns related to natural history. Gut 1974; 15: 52-8.
35. Aggarwal N, Sawnhey H, Suril V, et al. Pregnancy and cirrhosis of the liver. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1999; 39: 503-6.
36. Steven MM. Pregnancy and liver disease. Gut 1981; 22: 592-614.
37. Russell MA, Craigo SD. Cirrhosis and portal hypertension in pregnancy. Semin Perinatol 1998; 22: 156-65.
38. Britton RC. Pregnancy and esophageal varices. Am J Surg 1982; 143: 421-5.
39. Schramm C, Herkel J, Beuers U, et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. Am J Gastroenterol 2006; 101: 556-60.
40. Candia L, Marquez J, Espinosa LR. Autoimmune hepatitis and pregnancy: a rheumatologist's dilemma. Semin Arthritis Rheum 2005; 35: 49-56.
41. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, et al. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. Gut 2001; 48: 97-102.
42. Shimono N, Ishibashi H, Ikematsu H, et al. Fulminant hepatic failure during perinatal period in a pregnant woman with Wilson's disease. Gastroenterol Jpn 1991; 26: 69-73.
43. Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. Hepatology 2000; 31: 364-70.
44. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. Hepatology 2008; 47: 2089-111.
45. Goh SK, Gull SE, Alexander GJ. Pregnancy in primary biliary cirrhosis complicated by portal hypertension: report of a case and review of the literature. BJOG 2001; 108: 760-2.
46. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009; 50: 291-308.

47. Olsson R, Lööf L, Wallerstedt S. Pregnancy in patients with primary biliary cirrhosis – a case for discussion? The Swedish Internal Medicine Liver Club. Liver 1993; 13: 316-8.
48. Wellge BE, Sterneck M, Teufel A, et al. Pregnancy in primary sclerosing cholangitis. Gut 2011; 60: 1117-21.
49. Soderstrom A, Norkrans G, Lindh M. Hepatitis B virus DNA during pregnancy and post partum: aspects on vertical transmission. Scand J Infect Dis 2003; 35: 814-9.
50. Lin HH, Chen PJ, Chen DS, et al. Postpartum subsidence of hepatitis B viral replication in HBeAg-positive carrier mothers. J Med Virol 1989; 29: 1-6.
51. Tse KY, Lo LF, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study. J Hepatol 2005; 43: 771-5.
52. Xu WM, Cui YT, Wang L, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Viral Hepat 2009; 16: 94-103.
53. Han L, Zhang HW, Xie JX, et al. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother to child transmission of hepatitis B virus. World J Gastroenterol 2011; 17: 4321-33.
54. Le Campion A, Larouche A, Fauteux-Daniel S, Soudeyns H. Pathogenesis of hepatitis C during pregnancy and childhood. Viruses 2012; 4: 3531-50.
55. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. N Engl J Med 1994; 17: 744-50.
56. Dinsmoor MJ. Hepatitis in the obstetric patient. Infect Dis Clin North Am 1997; 11: 77-91.
57. Scott LD. Gallstone disease and pancreatitis in pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 1992; 21: 803-15.
58. Everson GT. Gastrointestinal motility in pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 1992; 21: 751-76.
59. Terkivatan T, de Wilt JH, de Man RA, Ijzermans JN. Management of hepatocellular adenoma during pregnancy. Liver 2000; 20: 186-7.
60. Cobey FC, Salem RR. A review of liver masses in pregnancy and a proposed algorithm for their diagnosis and management. Am J Surg 2004; 187: 181-91.
61. Bis KA, Waxman B. Rupture of the liver associated with pregnancy: a review of the literature and report of 2 cases. Obstet Gynecol Surv 1976; 31: 763-73.
62. Lau WY, Leung WT, Ho S, et al. Hepatocellular carcinoma during pregnancy and its comparison with other pregnancy-associated malignancies. Cancer 1995; 75: 2669-76.
63. Magriples U. Hepatitis in pregnancy. Semin Perinatol 1998; 22: 112-7.
64. Sookolan S. Liver disease during pregnancy: acute viral hepatitis. Ann Hepatol 2006; 5: 231-6.
65. Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y, et al. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. Gastroenterology 2006; 130: 1129-34.
66. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. Liver Int 2009; 29 Suppl 1: 33-9.
67. Hsieh TY, Yu CH, Kuo PL, Chang FM. Acute viral hepatitis C-induced jaundice in pregnancy. Taiwan J Obstet Gynecol 2006; 45: 180-2.
68. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. J Viral Hepat 2003; 10: 61-9.
69. Khuroo MS, Teli MR, Skidmore S, et al. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. Am J Med 1981; 70: 252-5.
70. Asher LV, Innis BL, Shrestha MP, et al. Virus-like particles in the liver of a patient with fulminant hepatitis and antibody to hepatitis E virus. J Med Virol 1990; 31: 229-33.
71. Kar P, Jilani N, Husain SA, et al. Does hepatitis E viral load and genotypes influence the final outcome of acute liver failure during pregnancy? Am J Gastroenterol 2008; 103: 2495-501.
72. Patra S, Kumar A, Trivedi SS, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. Ann Intern Med 2007; 147: 28-33.
73. Sclair SN, Schiff ER. An update on the hepatitis E virus. Curr Gastroenterol Rep 2013; 15: 304.
74. Kumar Acharya S, Kumar Sharma P, Singh R, et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. J Hepatol 2007; 46: 387-94.
75. Farr RW, Short S, Weissman D. Fulminant hepatitis during herpes simplex virus infection in apparently immunocompetent adults: report of two cases and review of the literature. Clin Infect Dis 1997; 24: 1191-4.
76. Pinna AD, Rakela J, Demetris AJ, Fung JJ. Five cases of fulminant hepatitis due to herpes simplex virus in adults. Dig Dis Sci 2002; 47: 750-4.
77. Klein NA, Mabie WC, Shaver DC, et al. Herpes simplex virus hepatitis in pregnancy. Two patients successfully treated with acyclovir. Gastroenterology 1991; 100: 239-44.
78. Kang AH, Graves CR. Herpes simplex hepatitis in pregnancy: a case report and review of the literature. Obstet Gynecol Surv 1999; 54: 463-8.
79. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Acyclovir. In: Drugs in pregnancy and lactation. 8th, e-book, 2013.
80. Khuroo MS, Datta DV. Budd-Chiari syndrome following pregnancy. Report of 16 cases, with roentgenologic, hemodynamic and histologic studies of the hepatic outfl ow tract. Am J Med 1980; 68: 113-21.
81. Slim R, Ben Salem C, Hmouda H, Bouraoui K. Hepatotoxicity of alpha-methyldopa in pregnancy. J Clin Pharm Ther 2010; 35: 361-3.

PRACA POGLĄDOWA

Pacjent nieprzytomny z przewlekłą chorobą wątroby – problemy diagnostyczne, terapeutyczne i prawne

Unconscious patient with chronic liver disease – diagnosis, treatment and legal aspects

Justyna Janocha-Litwin[1,2]
Piotr Litwin[3]
Krzysztof Simon[1,2]

[1]I Oddział Chorób Zakaźnych, WSS im. Gromkowskiego, Wrocław
[2]Zakład Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny, Wrocław
[3]Pogotowie Ratunkowe, Wrocław

ADRES DO KORESPONDENCJI: Justyna Janocha-Litwin, I Oddział Chorób Zakaźnych, WSS im. Gromkowskiego, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław, e-mail: justynajanocha@o2.pl

STRESZCZENIE

Postępowanie z pacjentem nieprzytomnym jest szczególnie trudne ze względu na bezpośredni stan zagrożenia życia, często wymagający hospitalizacji na oddziałach intensywnej terapii lub w salach wzmożonego nadzoru. Ponadto utrudniona jest diagnostyka przyczyn takiego stanu z powodu braku możliwości zebrania wywiadu z pacjentem. Pacjenci ci wymagają szybkiego wdrożenia odpowiedniej terapii w związku z możliwością gwałtownego pogorszenia się stanu ogólnego. W artykule omówiono najczęstsze przyczyny zaburzeń świadomości u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby.

SŁOWA KLUCZOWE: marskość wątroby, encefalopatia wątrobowa, skala Glasgow, zaburzenia świadomości.

ABSTRACT

Handling with unconscious patient is particularly difficult, because of the direct life-threatening condition, often requiring hospitalization in the intensive care departments or in the rooms of increased supervisions. Furthermore hindered the search for diagnostic reasons for this, due to inability to collect interview with the patient and forcing the rapid implementation of appropriate therapy because of the possibility of rapid deterioration of general condition. The following article discusses the most common causes of altered consciousness, which term may occur in patients with chronic liver disease.

KEY WORDS: cirrhosis, hepatic encephalopathy, Glasgow scale, consciousness disorders.

NIEPRZYTOMNOŚĆ – DEFINICJA, SKALE OCENY

Słowo *przytomny* wg „Słownika języka polskiego" wydawnictwa PWN oznacza: „będący w stanie pełnej świadomości" i/lub „trzeźwo oceniający sytuację i reagujący stosownie do okoliczności"; natomiast *nieprzytomny*: „taki, który pod wpływem choroby, wypadku itp. stracił świadomość tego, co się z nim dzieje" oraz „niepanujący nad sobą, oszołomiony" [1]. Definicja medyczna opisuje nieprzytomność, czyli stan zaburzenia świadomości, w którym osoba nie reaguje na bodźce zewnętrzne, takie jak głos, dotyk, ból.

Zaburzenia świadomości można podzielić na zaburzenia ilościowe oraz jakościowe (tab. 1).

W zaburzeniach ilościowych świadomość (przytomność) ulega wyłączeniu, a w zaburzeniach jakościowych jest zawężona, kontakt z otoczeniem istnieje, ale jest nieadekwatny, pacjent przeważnie jest zdezorientowany [2]. Poniżej znajduje się szerszy opis zaburzeń ilościowych. Zaburzenia jakościowe nie stanowią przedmiotu tej publikacji.

Przymglenie świadomości charakteryzuje się zachowanym prostym kontaktem słownym, występuje obniżona sprawność myślenia.

Senność oznacza silną tendencję do zasypiania, spowolnienie. Kontakt z pacjentem jest utrudniony, reakcja następuje po zadziałaniu silniejszych bodźców.

Sopor, inaczej stan przedśpiączkowy lub sen patologiczny – kontakt można nawiązać na krótko i tylko po bardzo silnych bodźcach.

TABELA 1. Zaburzenia świadomości

Ilościowe zaburzenia świadomości	Jakościowe zaburzenia świadomości
przedsenność, przymglenie świadomości	stan pomroczny, zamroczeniowy
senność (*somnolentia*)	stan majaczeniowy (*delirium*)
sen głęboki, półśpiączka, śpiączka płytka, stan przedśpiączkowy (*sopor*)	stan splątania, amentywny (*amentia*)
śpiączka (*coma*)	stan onejroidalny (snopodobny)

Śpiączka to głębokie zaburzenie świadomości, kiedy następuje wyłączenie przytomności i nie można nawiązać kontaktu z pacjentem. Pacjent nie reaguje wybudzeniem na bodźce, nie nawiązuje kontaktu słownego, stopniowo zanikają odruchy.

W celu oceny stopnia przytomności można posłużyć się odpowiednimi skalami. Najczęściej stosowane to skala APVU, Glasgow oraz ACDU.

Podczas pierwszego kontaktu z pacjentem w niezwykle szybki i prosty sposób można dokonać oceny z zastosowaniem skali AVPU – nazwa jest akronimem angielskich słów: A (*alert*) – przytomny, skupia uwagę, V (*verbal/voice*) – reaguje na polecenia głosowe, P (*pain*) – reaguje na ból, U (*unresponsive*) – nieprzytomny, nie reaguje na bodźce. Zamiennie ze skalą AVPU można stosować skalę ACDU: A (*alert*) – przytomny, C (*confused*) – splątany, D (*drowsy*) – podsypiający, U (*unresponsive*) – nieprzytomny.

TABELA 2. Skala Glasgow

Otwieranie oczu	
spontanicznie	4 punkty
na polecenie	3 punkty
na bodźce bólowe	2 punkty
nie otwiera oczu	1 punkt
Kontakt słowny	
odpowiedź logiczna	5 punktów
odpowiedź splątana	4 punkty
odpowiedź nieadekwatna	3 punkty
niezrozumiałe dźwięki	2 punkty
brak reakcji	1 punkt
Reakcja ruchowa	
spełnianie poleceń	6 punktów
pacjent lokalizuje ból	5 punktów
reakcja obronna na ból	4 punkty
patologiczna reakcja zgięciowa, odkorowanie	3 punkty
patologiczna reakcja wyprostna, odmóżdżenie	2 punkty
brak reakcji	1 punkt

Interpretacja wyników punktacji skali GCS: 13–14 pkt – łagodne zaburzenia przytomności, 9–12 pkt – umiarkowane zaburzenia przytomności, 6–8 pkt – ciężkie zaburzenia przytomności, 5 pkt – odkorowanie, 4 pkt – odmóżdżenie, 3 pkt – nieprzytomny, zatrzymanie krążenia, zgon.

Bardziej złożona jest skala Glasgow (*Glasgow Coma Scale* – GCS), ale ma ona większą wartość diagnostyczną. Opiera się na ocenie otwierania oczu, kontaktu słownego i reakcji ruchowej. Początkowo była stosowana u pacjentów z urazami głowy, natomiast obecnie jest szeroko wykorzystywana u pacjentów z zaburzeniami przytomności. Ocena jest prosta, szybka, powtarzalna, nie wymaga specjalnych przyrządów, może być przeprowadzana zarówno przez lekarzy, jak i pielęgniarki oraz ratowników medycznych (tab. 2). Po raz pierwszy opisano zastosowanie GCS w ocenie przytomności u pacjentów neurochirurgicznych w czasopiśmie „Lancet" z 1974 r. [3].

Porównanie skal AVPU i ACDU ze skalą Glasgow umieszczono w pracy autorstwa McNarry i Goldhill [4]. Dla skali AVPU: *alert* = 15 pkt GCS, *voice responsive* = 13 pkt GCS, *pain responsive* = 8 pkt GCS, *unconscious* = 6 pkt GCS; dla skali ACDU: *alert* = 15 pkt GCS, *confused* = 13 pkt GCS, *drowsy* = 10 pkt GCS, *unresponsive* = 6 pkt GCS.

U pacjentów z chorobami wątroby należy koniecznie uwzględnić obecność i stopień zaawansowania encefalopatii wątrobowej. Jednym z kryteriów ocenianych u pacjenta z podejrzeniem encefalopatii wątrobowej jest właśnie świadomość. Inne to: funkcje intelektualne, zachowanie oraz zaburzenia neurologiczne (tab. 3).

Hassanein i wsp. [6] opisali własny algorytm umożliwiający ujednolicenie i wystandaryzowanie metod klasyfikacji encefalopatii wątrobowej. Posłużył im do tego algorytm HESA (*Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm*), w którym ocenie podlegały zaburzenia kliniczne badane przez hepatologów oraz zaburzenia neurologiczne oceniane specjalnymi walidowanymi testami neuropsychicznymi przez wykwalifikowanych neurologów. Ocenę rozpoczyna się od stopnia 4. encefalopatii i w przypadku niespełnienia kryteriów rozpoznania przechodzi się dalej o stopień niżej w klasyfikacji. Odsyłamy do powyższych publikacji w celu zrozumienia algorytmu HESA, gdyż nie został on szeroko zastosowany w praktyce.

TABELA 3. Stopnie kliniczne encefalopatii wątrobowej wg klasyfikacji West-Heaven [5]

Stopień	Świadomość	Intelekt i zachowanie	Zaburzenia neurologiczne
0	bez zmian	prawidłowe	bez zmian
1	zaburzenia rytmu snu i czuwania	zaburzenia koncentracji	zaburzenia pisania, liczenia
2	dezorientacja, przymglenie	zaburzenia pamięci, nieadekwatne zachowanie, euforia, lęk	*asterixis*, dyzartria, osłabione odruchy ścięgniste
3	senność	senność, otępienie, dziwne zachowanie, dezorientacja	wygórowane odruchy ścięgniste, drgawki, zaburzenia mowy
4	śpiączka	śpiączka	sztywność odmóżdżeniowa, brak reakcji źrenic na światło

W innej publikacji Hassanein i wsp. [7] porównali u 597 pacjentów z marskością wątroby stopień zaawansowania encefalopatii wątrobowej (oceniany algorytmem HESA) ze skalą Glasgow. Punktacja uzyskana w skali Glasgow różniła się między 4 stopniami encefalopatii wątrobowej, natomiast różnice między stopniem 1. a 2. były niewielkie i klinicznie nieistotne (tab. 4).

TABELA 4. Ocena pacjentów z encefalopatią wątrobową wg stopni encefalopatii algorytmem HESA oraz w skali Glasgow wg T. Hassanein [7]

Stopnie encefalopatii wątrobowej	Mediana punktacji GCS (zakres punktacji)
4	3 (3–12)
3	11 (3–15)
2	14 (3–15)
1	15 (11–15)
0	15 (11–15)

PRZYCZYNY ZABURZEŃ ŚWIADOMOŚCI U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBĄ WĄTROBY

Encefalopatia wątrobowa

Według EASL 2014 najnowsza definicja encefalopatii wątrobowej (*hepatic encephalopathy* – HE) jest następująca: dysfunkcja ośrodkowego układu nerwowego spowodowana przez niewydolność wątroby i/lub wrotnosystemowe połączenia naczyniowe, która objawia się różnymi zaburzeniami neurologicznymi lub psychicznymi – od stanu utajonego do śpiączki [8]. Encefalopatia wątrobowa jest najczęstszą przyczyną zaburzeń świadomości u pacjentów z chorobą wątroby. Stopnie kliniczne HE zostały opisane w tabeli 3.

Rozpowszechnienie klinicznie jawnej HE szacuje się na 10–14% u pacjentów z marskością, a 16–21% u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby. Minimalna HE (subkliniczna) pojawia się u 20–80% pacjentów z marskością.

Do czynników, które mogą wyzwalać HE, należą: uogólnione zakażenia, krwawienie do przewodu pokarmowego, przedawkowanie leków moczopędnych, zaburzenia elektrolitowe (szczególnie hiponatremia), zaparcia, inne niezidentyfikowane.

Diagnoza HE wymaga wykrycia typowych objawów u pacjenta z chorobą wątroby przy braku innych oczywistych przyczyn zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego. Współistnienie czynników predysponujących czyni rozpoznanie bardziej wiarygodnym, niemniej diagnostyka różnicowa HE powinna obejmować wszystkie omówione niżej stany kliniczne.

Leczenie HE:
- zabezpieczenie drożności dróg oddechowych u pacjentów z zaburzeniami świadomości,
- poszukiwanie czynników wyzwalających i ich leczenie, gdyż 90% pacjentów może być skutecznie leczonych tylko po usunięciu lub wyleczeniu tych czynników [9],
- diagnostyka różnicowa,
- laktuloza jako lek pierwszego rzutu, mimo braku przekonujących dowodów na jej skuteczność w przeprowadzonych badaniach klinicznych [10], stosowana jest również w profilaktyce nawrotów HE po pierwszym epizodzie,
- ryfaksymina – skuteczność potwierdzona licznymi badaniami klinicznymi w porównaniu z placebo czy innymi antybiotykami, w połączeniu z laktulozą jako profilaktyka nawrotów HE po drugim epizodzie [11],
- aminokwasy o rozgałęzionych łańcuchach (*branched-chain amino acids* – BCAAs) – mogą być zastosowane jako alternatywa albo dodatkowe leczenie w przypadku nieskuteczności standardowej terapii,
- asparaginian ornityny – potwierdzona skuteczność w poprawie testów psychometrycznych i zmniejszaniu stężenia amoniaku, podaż doustna nieskuteczna [12],
- neomycyna – alternatywny wybór w terapii,
- metronidazol – jako alternatywa ze względu na powikłania długotrwałego stosowania (ototoksyczność, nefrotoksyczność i neurotoksyczność),

– albuminy – brak wpływu na leczenie HE, wpływają korzystnie na dalsze przeżycie pacjentów [13],
– flumazenil – stosowany rzadko, poprawia stan psychiczny, ale nie wpływa na wyzdrowienie czy przeżycie, dodatkowe zastosowanie w diagnostyce różnicowej, gdyż w przypadku zatrucia benzodiazepinami niweluje ich działanie,
– żywienie – dzienne spożycie białka 1,2–1,5 g/kg m.c., podaż kaloryczna dzienna 35–40 kcal/kg m.c.,
– przeszczep wątroby jako jedyna forma leczenia encefalopatii niepoddającej się terapii.

Zespół wątrobowo-nerkowy lub śpiączka mocznicowa

Zespół wątrobowo-nerkowy (*hepatorenal syndrome* – HRS) definiowany jest jako wystąpienie niewydolności nerek u pacjenta z zaawansowaną chorobą wątroby, u którego nie ma innych uchwytnych przyczyn pogorszenia funkcji nerek.

Podstawą leczenia HRS jest wypełnienie łożyska naczyniowego, a jeśli to nie wystarcza – zastosowanie leków w celu redukcji zwiększonego przepływu krwi przez tętnice trzewne [14].

Zaburzenia świadomości w śpiączce mocznicowej poprzedzone są objawami zmniejszonego łaknienia, nudnościami, wymiotami, biegunką, zapachem moczu w powietrzu wydychanym, nadciśnieniem tętniczym, drażliwością, sennością lub pobudzeniem. U pacjentów z marskością wątroby i spontanicznym bakteryjnym zapaleniem otrzewnej zastosowanie antybiotykoterapii zmniejsza ryzyko wystąpienia niewydolności nerek i poprawia przeżycie. U pacjentów z marskością wątroby i niewydolnością nerek zwiększa się ryzyko rozwoju encefalopatii wątrobowej, niezależnie od stopnia zaawansowania marskości wątroby [15].

Zaburzenia przemiany węglowodanowej

Hipoglikemia (niedobór glukozy) może być spowodowana niewydolnością wątroby, ale najczęściej ma inne przyczyny, takie jak przedawkowanie doustnych leków hipoglikemizujących, insuliny, etanolu; hiperinsulinizm pierwotny w insulinomie; hipoglikemia reaktywna (poposiłkowa); znaczny wysiłek; głodzenie; niewydolność kory nadnerczy. Do objawów zalicza się: bóle głowy, poty, zaburzenia mowy, widzenia, orientacji, lęk, drgawki, śpiączkę.

Hiperglikemia może doprowadzić do:
– śpiączki ketonowej – powikłanie ostrego niedoboru insuliny; objawia się odwodnieniem aż do wstrząsu oligowolemicznego, oddechem kwasiczym z charakterystycznym zapachem acetonu, utratą przytomności, ponadto poważnymi zaburzeniami elektrolitowymi i kwasicą metaboliczną;
– śpiączki mleczanowej – często u chorych z uszkodzeniem wątroby leczonych biguanidami; typowe objawy to odwodnienie i kwasica;
– śpiączki hipermolarnej – rozwija się w wyniku częściowego niedoboru insuliny, co zapobiega powstawaniu kwasicy; do objawów należą: wysoka glikemia, odwodnienie, wstrząs hipowolemiczny i przednerkowa niewydolność nerek.

Cukrzyca u chorych z marskością występuje częściej niż w populacji ogólnej (15%, czyli ok. 10 razy częściej), zwłaszcza w marskości poalkoholowej i pozapalnej [16, 17]. Główny mechanizm zaburzeń gospodarki węglowodanowej to insulinooporność:
– upośledzenie wiązania insuliny przez receptory insulinowe poprzez zmniejszenie ich liczby,
– zmniejszenie czynnego miąższu wątroby poniżej 20%,
– wytworzenie się krążenia obocznego na skutek nadciśnienia wrotnego,
– wzrost stężenia hormonów o działaniu antagonistycznym do insuliny,
– utlenianie wolnych kwasów tłuszczowych w mięśniach oraz zmniejszenie zużytkowania glukozy przez tę tkankę oraz dodatkowy czynnik – uszkodzenie trzustki poprzez aldehyd octowy będący produktem przemiany alkoholu etylowego [18].

W leczeniu cukrzycy u pacjentów z markością wątroby zaleca się insulinoterapię ze względu na przeciwwskazania do stosowania większości doustnych leków hipoglikemizujących z powodu ich metabolizmu wątrobowego. Insulinoterapia powinna być prowadzona ostrożnie, pod kontrolą glikemii w związku ze skłonnością pacjentów z marskością do hipoglikemii, która jest uwarunkowana zmniejszeniem degradacji insuliny w wątrobie.

Cukrzyca jest czynnikiem ryzyka rozwoju encefalopatii wątrobowej, szczególnie u pacjentów z marskością pozapalną po zakażeniu wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis* C *virus* – HCV) [19].

Udar krwotoczny lub niedokrwienny

Klinicznymi objawami udaru mózgu są: niedowłady lub porażenia połowicze, anizokoria, zaburzenia mowy, widzenia, czucia, zaburzenia równowagi i świadomości. U pacjentów z marskością wątroby (alkoholową oraz niealkoholową) oraz alkoholową chorobą wątroby (nie w stadium marskości) zaobserwowano większe ryzyko krwawień wewnątrzczaszkowych [20]. Wśród pacjentów z marskością wątroby ryzyko jest większe u kobiet oraz osób poniżej 70. roku życia. Oprócz współistniejących zaburzeń krzepnięcia spowodowanych niedoborem czynników krzepnięcia i małopłyt-

kowością (zmniejszona liczba płytek i zaburzona ich funkcja) istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju krwawień wewnątrzczaszkowych jest nadużywanie alkoholu. Alkohol jest potwierdzonym czynnikiem ryzyka wystąpienia udarów krwotocznych i niedokrwiennych. Tłumaczy się to tym, że alkohol spożywany w większych ilościach wpływa na podwyższenie ciśnienia tętniczego oraz powoduje zaburzenia krzepnięcia u pacjentów z marskością i bez marskości. Zwiększonego ryzyka krwawień nie zaobserwowano u pacjentów z niealkoholową chorobą wątroby (poza stadium marskości) [20]. Berzigotti i wsp. [21] w obserwowanej grupie pacjentów z marskością wątroby stwierdzili znacząco mniejszą liczbę udarów niedokrwiennych w porównaniu z grupą kontrolną. Jako przyczynę takich wyników autorzy podają mniejszą liczbę pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, hipercholesterolemią oraz cukrzycą w grupie chorych z marskością wątroby. Badacze koreańscy [22] po przeanalizowaniu 23 przypadków pacjentów z marskością wątroby, u których wystąpił udar niedokrwienny, stwierdzili, że liczba udarów niedokrwiennych była większa u pacjentów z marskością alkoholową w porównaniu z pacjentami z marskością niealkoholową oraz z pacjentami z mniej zaawansowaną chorobą wątroby na podstawie skali Childa-Pugha. U większości pacjentów (21/23), u których wystąpił udar, obecne były inne (przynajmniej 1) czynniki ryzyka wystąpienia udaru (otyłość, palenie papierosów, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca). Dodatkowym problemem jest brak możliwości prowadzenia leczenia trombolitycznego u pacjentów z marskością wątroby ze względu na liczne przeciwwskazania, takie jak: ciężka choroba wątroby z niewydolnością, marskością lub nadciśnieniem wrotnym; potwierdzona choroba wrzodowa przewodu pokarmowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy; żylaki narządów rurowych przewodu pokarmowego; nowotwór o wysokim ryzyku krwawienia; małopłytkowość (< 100 000/mm^3); istotne niedobory osoczowych czynników krzepnięcia; czynne lub niedawno przebyte krwawienie zagrażające życiu [23].

Zakażenia bakteryjne, sepsa, zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, wstrząs septyczny

Zakażenia bakteryjne są bardzo częstym powikłaniem u pacjentów z zaawansowaną marskością, szczególnie hospitalizowanych, i najczęstszą przyczyną zgonów u tych pacjentów. Bardzo często jest to samoistne lub spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej (*spontaneous bacterial peritonitis* – SBP), które może prowadzić do rozwoju zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (*systemic inflammatory response syndrome* – SIRS) i wstrząsu septycznego. Posocznica u chorego z marskością wątroby wiąże się ze znacznie większym ryzykiem zgonu (nawet do 40%) w porównaniu z populacją ogólną. W patogenezie wielu zakażeń u pacjentów z marskością wątroby istotną rolę odgrywa translokacja bakterii ze światła przewodu pokarmowego, co może prowadzić do niewyrównania funkcji wątroby, krwotoków z przewodu pokarmowego (szczególnie żylaków przełyku), niewydolności nerek, encefalopatii wątrobowej. Warto podkreślić, że klasyczne parametry, tj. białko C-reaktywne czy kryteria SIRS, mają mniejsze znaczenie diagnostyczne u pacjentów z marskością wątroby, co często powoduje opóźnienie rozpoznania i leczenia zakażenia [24]. Objawy neurologiczne występują u 21–33% pacjentów z marskością i sepsą oraz u 60–68% pacjentów z marskością we wstrząsie septycznym [25]. Wczesne rozpoznanie, odpowiednia antybiotykoterapia empiryczna oraz podaż albumin są niezbędne dla osiągnięcia dobrych wyników leczenia sepsy lub SIRS oraz pozwalają na zmniejszenie śmiertelności u tych pacjentów. Zwiększająca się liczba zakażeń patogenami wielolekoopornymi powoduje zwiększenie śmiertelność, dlatego konieczna jest rozsądna profilaktyka antybiotykowa u pacjentów z grup ryzyka. Nie ma badań z randomizacją dotyczących leczenia pacjentów z marskością wątroby i sepsą, w których zastosowano skuteczną terapię u pacjentów bez marskości wątroby [26].

Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i gospodarki kwasowo-zasadowej

Hiponatremia jest powszechnym zaburzeniem elektrolitowym u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby. U pacjentów z marskością wątroby jej wystąpienie wiąże się z wysoką zachorowalnością i śmiertelnością, ponadto wpływa na funkcjonowanie mózgu i predysponuje do rozwoju HE [27].

U pacjentów z marskością hiponatremia definiowana jest jako zmniejszenie stężenia sodu poniżej 130 mmol/l (częstość występowania wynosi ok. 21,6%), natomiast u osób zdrowych jako stężenie sodu poniżej 135 mmol/l (częstość występowania 49,4%) [28]. Mediana przeżycia u pacjentów z marskością i hiponatremią bez transplantacji wątroby to ok. 6 miesięcy.

Wyróżnia się hiponatremię hipowolemiczną i hiperwolemiczną, co ma znaczenie dla sposobu leczenia. Leczenie hiponatremii z hipowolemią polega na podawaniu roztworu soli fizjologicznej i modyfikacji lub odstawieniu leczenia moczopędnego. W przypadku hiponatremii hiperwolemicznej należy ograniczyć podawanie płynów do 1000 ml/dobę, co znacząco wpływa na pogorszenie jakości życia pacjentów. Nie ma

uzasadnienia dla podawania roztworów soli (fizjologicznej czy stężonej) [15].

Zatrucie alkoholem, zespół odstawienny i encefalopatia Wernickego

Alkoholizm, czyli nadużywanie alkoholu etylowego, jest przyczyną ok. 2,5 miliona zgonów na świecie (4%). Typową manifestacją kliniczną choroby alkoholowej jest alkoholowa choroba wątroby (*alcoholic liver disease* – ALD), do której zalicza się: alkoholowe stłuszczenie wątroby, alkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby oraz marskość alkoholową [29]. U pacjentów z ALD, niezależnie od stopnia jej zaawansowania, bezpośrednią przyczyną zaburzeń świadomości jest zarówno zatrucie alkoholem (różnego pochodzenia), jak i alkoholowy zespół abstynencyjny (najczęściej zaburzenia świadomości typu jakościowego, tj. majaczenie alkoholowe). Może ponadto wystąpić encefalopatia Wernickego – zespół objawów neurologiczno-psychiatrycznych spowodowanych niedoborem witaminy B_1 (tiaminy). Stanowi ona najczęstszą przyczynę niedoboru witaminy B_1 w Europie Wschodniej i Środkowej, występującą u 5–10% alkoholików. Naturalnie przyczyny zmniejszonego stężenia witaminy B_1 mogą być wielorakie, niemniej często kumulują się u osób nadużywających alkoholu (niedobory pokarmowe spowodowane niedożywieniem, zaburzeniami wchłaniania czy samą marskością wątroby). Zaburzenia psychiczne o charakterze splątania występują zwykle w ostrym okresie, natomiast rzadko dochodzi do głębszych zaburzeń ilościowych w postaci stuporu czy śpiączki.

Zatrucie lekami, rozpuszczalnikami organicznymi oraz środkami owadobójczymi i ochrony roślin

Przyczyną zaburzeń świadomości w postaci śpiączki może też być ostra niewydolność wątroby w wyniku zatrucia lekami (najczęściej paracetamolem lub innymi lekami hepatotoksycznymi, tj. trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami przeciwgrzybiczymi, przeciwpadaczkowymi, statynami, izoniazydem) oraz innymi toksynami (czterochlorek węgla, α-amanityna z muchomora sromotnikowego, herbicydy i pestycydy, nie wspominając o alkolohu). Szczególnie ciężko takie zatrucia przebiegają u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą wątroby.

Inne

Do innych przyczyn zaburzeń świadomości zalicza się zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych lub mózgu, ropnie mózgu, guzy mózgu, padaczkę, zaburzenia psychiczne, demencję, urazy głowy – istotnie częściej obserwowane u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby, szczególnie związaną z nadużywaniem alkoholu.

ASPEKTY PRAWNE – BRAK MOŻLIWOŚCI UZYSKANIA ZGODY NA LECZENIE ORAZ CZY I KOGO MOŻNA POINFORMOWAĆ O STANIE ZDROWIA PACJENTA NIEPRZYTOMNEGO

Uzyskanie od pacjenta zgody (ustnej, pisemnej lub wyrażonej przez zachowanie – dorozumiana) na zabiegi medyczne uwarunkowane jest prawnie m.in. w art. 32 ust. 1 ustawy z 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty: „Lekarz może przeprowadzić badanie lub udzielić innych świadczeń zdrowotnych, z zastrzeżeniem wyjątków przewidzianych w ustawie, po wyrażeniu zgody przez pacjenta" [30]. Ponadto w art. 19 pkt 2 ustawy o zakładach opieki zdrowotnej zapisano, że „Pacjent ma prawo do wyrażania zgody lub odmowy jej udzielenia na określone świadczenia – po uzyskaniu odpowiedniej informacji" [31].

W art. 33 ustawy o zawodzie lekarza są wyszczególnione wyjątki, kiedy uzyskanie zgody nie jest konieczne lub możliwe: „1. Badanie lub udzielenie pacjentowi innego świadczenia zdrowotnego bez jego zgody jest dopuszczalne, jeżeli wymaga on niezwłocznej pomocy lekarskiej, a ze względu na stan zdrowia lub wiek nie może wyrazić zgody i nie ma możliwości porozumienia się z jego przedstawicielem ustawowym lub opiekunem faktycznym. 2. Decyzję o podjęciu czynności medycznych w okolicznościach, o których mowa w ust. 1, lekarz winien w miarę możliwości skonsultować z innym lekarzem. 3. Okoliczności, o których mowa w ust. 1 i 2, lekarz odnotowuje w dokumentacji medycznej pacjenta".

Od pacjenta nieprzytomnego nie ma możliwości uzyskania zgody na leczenie, a jego stan kliniczny najczęściej wymaga natychmiastowej interwencji medycznej, co nie upoważnia do odstąpienia od wykonania różnych procedur diagnostyczno-terapeutycznych. Jest to jeden z przykładów zgodnego z prawem udzielenia świadczenia medycznego bez zgody pacjenta. W innych sytuacjach, niewymienionych w art. 33 ustawy o zawodzie lekarza, lekarz, który wykonuje zabieg leczniczy pacjentowi bez jego zgody lub braku sprzeciwu, lub gdy udzielona zgoda jest wadliwa (np. uzyskana po przedstawieniu nieprawdziwych lub niepełnych informacji), podlega grzywnie, karze ograniczenia wolności albo pozbawienia wolności do lat 2. Ściganie następuje na wniosek pokrzywdzonego, wg art. 192 Kodeksu karnego [32]. Również zabieg chirurgiczny albo leczenie i diagnostyka związana z podwyższonym ryzykiem mogą być wykonane bez zgody pacjenta jedy-

nie wtedy, gdy zwłoka wynikająca z procedury uzyskiwania zgody (przedstawiciela ustawowego, sądu opiekuńczego) powodowałaby niebezpieczeństwo utraty życia, ciężkiego uszkodzenia ciała lub ciężkiego rozstroju zdrowia. Także w takiej sytuacji wymagane jest w miarę możliwości zasięgnięcie opinii drugiego lekarza oraz niezwłoczne zawiadomienie przedstawiciela ustawowego, opiekuna faktycznego lub sądu opiekuńczego (art. 34 ust. 7 ustawy o zawodzie lekarza) [30]. Podsumowując – osobę nieprzytomną trzeba ratować bez zgody!

Informację o stanie zdrowia otrzymuje od lekarza sam pacjent lub jego przedstawiciel ustawowy, lub osoba wskazana przez pacjenta (art. 31 ust. 1, 2, 3 ustawy o zawodzie lekarza) [30]. Jak natomiast wygląda to w przypadku pacjenta nieprzytomnego? Zgodnie z art. 31 ust. 6 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty: „Jeżeli pacjent nie ukończył 16 lat lub jest nieprzytomny bądź niezdolny do zrozumienia znaczenia informacji, lekarz udziela informacji osobie bliskiej w rozumieniu art. 3 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta" [30, 33]. Osoba bliska to małżonek, krewny lub powinowaty do drugiego stopnia w linii prostej, a przedstawiciel ustawowy – osoba pozostająca we wspólnym pożyciu lub osoba wskazana przez pacjenta [33]. Istotna jest informacja, że jeśli pacjent zdążył wskazać osobę upoważnioną, to powyżej cytowany art. 31 ust. 6 ustawy o zawodzie lekarza nie ma zastosowania.

PIŚMIENNICTWO

1. Drabik L, Sobol E. Słownik języka polskiego PWN. Wydawnictwo Naukowe PWN 2014.
2. Bilikiewicz A. Psychiatria. Podręcznik dla studentów medycyny. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004.
3. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet 1974; 2: 81-4.
4. McNarry AF, Goldhill DR. Simple bedside assessment of level of consciousness: comparison of two simple assessment scales with the Glasgow Coma Scale. Anaesthesia 2004; 59: 34-7.
5. Poh Z, Chang PEJ. A current review of the diagnostic and treatment strategies of hepatic encephalopathy. Int J Hepatol 2012; 2012: 480309.
6. Hassanein TI, Hilsabeck RC, Perry W. Introduction to the hepatic encephalopathy scoring algorithm (HESA). Dig Dis Sci 2008; 53: 529-38.
7. Hassanein T, Blei AT, Perry W. Performance of the hepatic encephalopathy scoring algorithm in a clinical trial of patients with cirrhosis and severe hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol 2009; 104: 1392-400.
8. Hepatic Encephalopathy in chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. J Hepatol 2014; 61: 642-59.
9. Strauss E, Tramote R, Silva EP, et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. Hepatogastroenterolgy 1992; 39: 542-5.
10. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. BMJ 2004; 328: 1046.
11. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. N Engl J Med 2010; 362: 1071-81.
12. Kircheis G, Nilius R, Held C, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. Hepatology 1997; 25: 1351-60.
13. Simón-Talero M, García-Martínez R, Torrens M, et al. Effects of intravenous albumin in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy: a randomized double-blind study. J Hepatol 2013; 59: 1184-92.
14. Kucharska M, Simon K. Algorytmy diagnostyki i terapii u pacjenta z wodobrzuszem w przebiegu marskości wątroby. Hepatologia 2014; 14: 26-33.
15. Kalaitzakis E, Bjornsson E. Renal function and cognitive impairment in patients with liver cirrhosis. Scand J Gastroenterol 2007; 42: 1238-44.
16. Niebisz A. Marskość wątroby a cukrzyca. Przew Lek 2005; 3: 82-5.
17. Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. J Hepatol 2000; 32: 209-17.
18. Czyżyk A. Patofizjologia i klinika cukrzycy. PZWL, Warszawa 1997; 91-3.
19. Sigal SH, Stanca CM, Kontorinis N, et al. Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1490-6.
20. Gronbaek H, Johnsen SP, 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.
21. Berzigotti A, Bonfiglioli A, Muscari A, et al. Reduced prevalence of ischemic events and abnormal supraortic flow patterns in patients with liver cirrhosis. Liver Int 2005; 25: 331-6.
22. Kim KM, Hwang JW, Shim SG. Clinical features in liver cirrhosis patients who have experienced ischemic stroke. Turk J Gastroenterol 2014; 25: 696-701.
23. Grupa Ekspertów Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego POLKARD. Postępowanie w udarze mózgu. Wytyczne Grupy Ekspertów Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego POLKARD. Neurol Neurochir Pol 2008; 42: S201-88.
24. Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. J Hepatol 2012; 56 Suppl 1: S1-12.
25. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. Semin Liver Dis 2008; 28: 26-42.
26. Gustot T, Durand F, Lebrec D, et al. Severe sepsis in cirrhosis. Hepatology 2009; 50: 2022-33.
27. Qureshi MO, Khokhar N, Saleem A, Niazi TK. Correlation of hyponatremia with hepatic encephalopathy and severity of liver disease. J Coll Phys Surg Pak 2014; 24: 135-7.
28. Gines P, Berl T, Bernardi M. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. Hepatology 1998; 28: 851-4.
29. Jaurigue MM, Cappell MS. Therapy for alcoholic liver disease. World J Gastroenterol 2014; 20: 2143-58.
30. Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentysty z dnia 5 grudnia 1996 roku (Dz. U. z 1997 r. Nr 28 poz. 1520 z późn. zm.).
31. Ustawa z dnia 30 sierpnia 1991 roku o zakładach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 1991 r. Nr 91 poz. 408).
32. Artykuł 192 Kodeksu karnego.
33. Ustawa o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta z 6 listopada 2008 roku (Dz. U. z 2009 r. Nr 52 poz. 417 z późn. zm.).

PRACA POGLĄDOWA

Narzędzia metabolomiczne w hepatologii

Metabolomic tools in hepatology

Tomasz Kryczka[1,2]
Dorota Zarębska-Michaluk[3]
Piotr Małkowski[4]
Wiesław Kryczka[3,5]

[1]Zakład Biologii Medycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
[2]Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN, Warszawa
[3]Klinika Chorób Zakaźnych, Wojewódzki Szpital Zespolony, Kielce
[4]Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Transplantacyjnego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
[5]Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

ADRES DO KORESPONDENCJI: Tomasz Kryczka, Zakład Biologii Medycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Nowogrodzka 73, 02-018 Warszawa, tel.: +48 604 315 103, faks: +48 22 625 32 23, e-mail: kryczka.tomasz@gmail.com

STRESZCZENIE

Metabolomika jest jedną z nauk „-omicznych" i należy obok genomiki, transkryptomiki i proteomiki do grupy nauk z zakresu biologii systemowej. Jest obszarem nauki związanym z analizą metabolomu – całkowitego składu metabolitów w komórce, tkance lub złożonej próbce biologicznej. Złożone próbki biologiczne zawierają tysiące metabolitów, które różnią się właściwościami fizykochemicznymi i stężeniami. Jednoczesna analiza metabolitów o różnych właściwościach przy zastosowaniu pojedynczej metody analitycznej jest ogromnym wyzwaniem. Proces analizy metabolitów obejmuje szereg pośrednich procedur, takich jak pobranie próbki, schłodzenie jej do niskich temperatur, przygotowanie przed pomiarem, rozdzielenie i oznaczenie składników próbki. W niniejszej pracy przedstawiamy aplikacje i techniki analityczne używane w metabolomice mające zastosowanie w badaniach nad chorobami wątroby u ludzi oraz ograniczenia i zalety każdej z metod dla analizy ukierunkowanej na metabolity, a także prezentujemy przykładowe osiągnięcia w tej dziedzinie.

SŁOWA KLUCZOWE: biochemia, zapalenie wątroby, rak wątroby, choroby wątroby, metabolomika.

ABSTRACT

Metabolomics is one of the main '-omic' sciences – beside genomics, transcriptomics and proteomics – belonging to systems biology. It is a research field concerned with the analysis of metabolome, the complete set of metabolites in a given cell, tissue, or biological sample. Complex biological samples include thousands of metabolites that range widely in both physiochemical properties and concentration. Simultaneously analyzing metabolites with different properties using a single analytical method is very challenging. The analytical process for metabolites comprises multiple steps including sampling, quenching, sample preparation, separation and detection. In this review, we emphasize the applications and analytical tools of metabolomics in investigating the human liver diseases and present the limitations and advantages of each method for the large-scale targeted metabolomic analysis, and we highlight the example achievements in the field.

KEY WORDS: biochemistry, hepatitis, hepatoma, liver diseases, metabolomics.

WSTĘP

Metabolomika jest nauką, która zajmuje się badaniem i analizą metabolitów w komórkach i tkankach żywych organizmów. Wraz z proteomiką, transkryptomiką i genomiką stanowi element tzw. biologii systemowej, zajmującej się badaniem złożonych i skomplikowanych oddziaływań, jakie zachodzą w komórkach, tkankach i większych systemach biologicznych. W badaniach metabolomicznych wykorzystuje się głównie płyny ustrojowe człowieka lub ekstrakty uzyskane z komórek bądź tkanek [1, 2]. Płyny ustrojowe, takie

jak surowica, osocze, ślina, mocz, są szczególnie łatwo dostępne, co sprawia, że metabolomika jako metoda diagnostyczna jest mało inwazyjna. Badania na ekstraktach komórkowo-tkankowych lub innych trudniej dostępnych płynach, takich jak płyn mózgowo-rdzeniowy, są również bardzo istotne w poszukiwaniu specyficznych biomarkerów chorobowych [2, 3]. W próbkach określa się stężenie metabolitów – produktów oraz półproduktów powstałych w procesie przemiany materii. W kontekście metabolomiki metabolity są cząsteczkami, których masa molekularna jest nie większa niż 1 kDa, ze względu jednak na różnorodność metod analitycznych występują odstępstwa od tej zasady [2].

Dzięki metabolomice możliwe jest śledzenie zmian metabolizmu człowieka wywołanych różnymi czynnikami. Stosowanie zróżnicowanej diety i leków czy ekspozycja na różnego rodzaju czynniki stresowe powodują duże zmiany w organizmie żywym. Dzięki metabolomice można poznać tzw. punkt końcowy lub biologiczny odcisk palca, który pozwoli na ocenę równowagi między różnymi czynnikami wpływającymi na indywidualny metabolizm człowieka. W związku z powyższym metabolomika znalazła zastosowanie m.in. w toksykologii lub genomice funkcjonalnej [1, 4, 5]. W toksykologii umożliwia wykrywanie zmian fizjologicznych wywołanych obecnością w żywym organizmie substancji toksycznych. W genomice funkcjonalnej pozwala natomiast na analizę zmian metabolicznych zachodzących w wyniku manipulacji genetycznych, takich jak wyłączenie genu lub wstawienie nowego do genomu gospodarza [1, 2].

Jednym z najważniejszych dokonań w rozwoju metabolomiki było przedsięwzięcie *The Human Metabolome Project*, które realizowano na wzór powszechnie znanego projektu poznania genomu ludzkiego (*The Human Genome Project*). W 2007 r. została upubliczniona baza danych metabolomu ludzkiego (*Human Metabolome Database* – HMDB; http://www.hmdb.ca/), zawierająca informacje o ok. 6500 substancjach zidentyfikowanych w organizmie ludzkim [6, 7].

NARZĘDZIA ANALITYCZNE W METABOLOMICE

Metabolomika jest niezwykle trudną dziedziną nauki, gdyż będący przedmiotem analizy skład biochemiczny systemów biologicznych jest zbiorem ogromnych ilości różnorodnych małocząsteczkowych związków, a na dodatek powyższe związki biochemiczne lub metaboliczne są elementami dynamicznych układów enzymatycznych zmieniających swoją aktywność bardzo szybko w krótkim czasie. Nie ma jednej, uniwersalnej metody pozwalającej na oznaczenie całego spektrum metabolitów.

Techniki stosowane w metabolomice można podzielić na dwie główne grupy: służące rozdziałowi związków chemicznych lub ich detekcji [2, 6].

Do standardowych metod rozdzielających metabolity w analizowanej próbce zalicza się chromatografię gazową (*gas chromatography* – GC) wraz z pochodnymi tej metody, chromatografię cieczową (*liquid chromatography* – LC) z wariantami HPLC lub UPLC, elektroforezę kapilarną (*capillary electrophoresis* – CE). Wśród metod służących detekcji wyróżnia się spektrometrię mas (*mass spectrometry* – MS), spektrometrię w podczerwieni z transformacją Fouriera (*Fourier transform infrared spectroscopy* – FTIR), spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego (*nuclear magnetic resonance* – NMR) oraz spektroskopię Ramana. Obecnie nowoczesna analiza metabolomiczna opiera się na aparaturze będącej kombinacją instrumentów rozdzielających i detekcyjnych w różnych układach złożonych systemów analitycznych. Każde z dostępnych rozwiązań ma niewątpliwie zalety i wady, w zależności od złożoności problemu badawczego [2, 8–10].

Do najczęściej stosowanych, ale i czułych analiz, należą te, które wykorzystują spektrometrię masową w połączeniu z chromatografią cieczową lub gazową [11, 12]. Techniki te, określane odpowiednio jako LC-MS i GC-MS, charakteryzuje wysoka czułość. Trzeba jednak zaznaczyć, że w tych układach aparaturowych nastąpił olbrzymi postęp w zakresie możliwości instrumentalnych, zarówno na poziomie rozdziału skomplikowanych mieszanin substancji (systemy chromatograficzne), jak i identyfikacji poszczególnych składników tych mieszanin za pomocą spektrometrii mas. Technika GC-MS uznawana jest obecnie za optymalne narzędzie do kompleksowych badań metabolomicznych. Jest to podyktowane ideą połączenia efektywnej techniki separacyjnej, jaką jest chromatografia gazowa, z czułą detekcją masową. W uproszczeniu metoda opiera się na zasadzie, że obecne w próbce metabolity w pierwszej kolejności ulegają rozdzieleniu, a to skutkuje znakomitą redukcją złożoności powstającego następnie widma masowego. Interpretacja widm masowych, zawierających sygnały przypisane do wartości stosunku mas do ładunku (m/z) zjonizowanych cząsteczek oraz ich fragmentów, opiera się na analizie wartości tych stosunków oraz czasu retencji poszczególnych substancji [11, 12].

Przełomem w analizach MS było zastosowanie systemów sprzęgających spektrometrię mas czasu przelotu z chromatografią gazową. W spektrometrach mas wyposażonych w analizatory typu TOF-MS wykorzystuje się proporcjonalną zależność czasu przelotu jonu (*time of flight* – TOF) od jego masy. Obecnie dzięki zastosowaniu bardziej złożonych systemów analitycznych typu GCxGC-TOF-MS do poszukiwania biomar-

kerów, np. w płynach ustrojowych, można rozdzielić i zidentyfikować ponad 4000 różnych substancji podczas jednej analizy chromatograficznej [12–14].

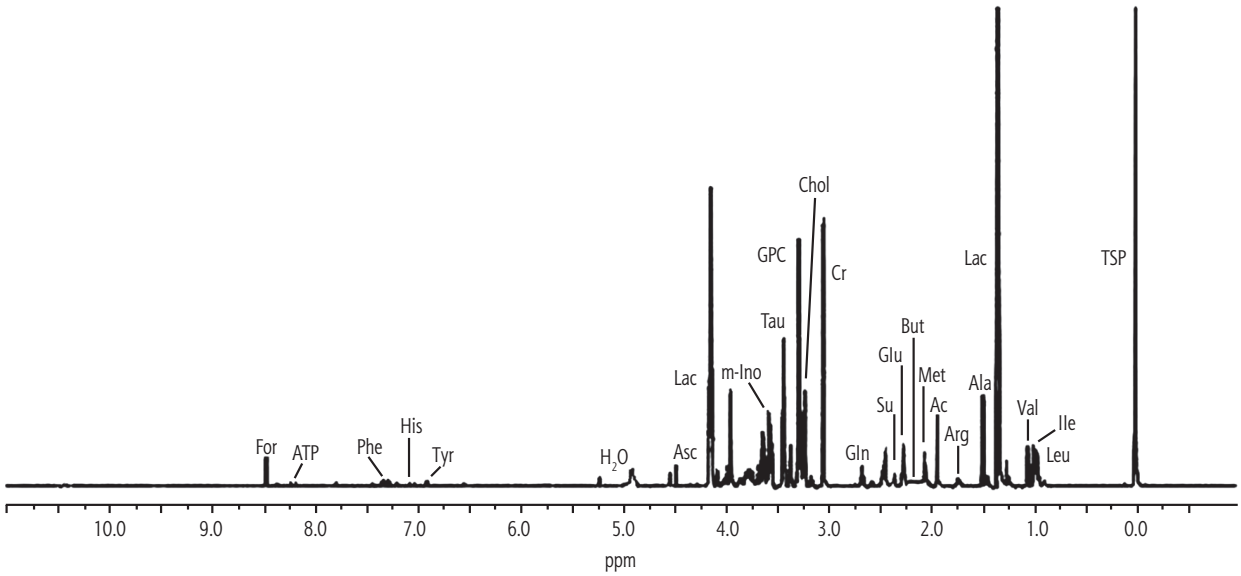
Spektroskopie NMR i FTIR są niezastąpionym i niezwykle wydajnym narzędziem w analizach typu fingerprinting, choć złożoność uzyskiwanych widm wymaga od badacza dużej cierpliwości. W zamian umożliwiają one uzyskiwanie specyficznych wzorów spektralnych dla określonych tkanek oraz do badania dynamik ich zmian pod wpływem różnych czynników, np. chemicznych. Co więcej, NMR i FTIR wymagają jedynie minimalnego przygotowania próbek do badań, co oznacza, że skład metaboliczny takich próbek odzwierciedla wartości rzeczywiste *in vivo* w badanych próbkach [15–17].

Spektroskopia NMR umożliwia detekcję za pomocą fal elektromagnetycznych jąder atomów ^{1}H, ^{13}C, ^{15}N, ^{31}P i innych w molekułach znajdujących się w badanym roztworze lub tkance. Każdy z wygenerowanych sygnałów ma takie parametry, jak przesunięcie chemiczne (*parts per milion* – ppm), multipletowość, stała sprzężenia, integracja, które zawierają informacje o strukturze, konformacji oraz dynamice poszczególnych związków chemicznych [17, 18]. Powyższe parametry pozwalają na efektywne rozpoznawanie metabolitów w uzyskanym widmie (przykładowy wynik analizy NMR przedstawiono na rycinie 1).

Do analizy metabolomicznej tkanek biologicznych stosuje się w zależności od potrzeb różne strategie metodyczne: 1) klasyczna analiza metabolomiczna, mająca na celu identyfikację maksymalnej liczby metabolitów w próbce, 2) analiza celowana (*metabolite target analysis*), w której przedmiotem badań jest np. pojedynczy szlak metaboliczny, 3) profilowanie metabolitów (*metabolite profiling*) o określonej charakterystyce biochemicznej lub fizykochemicznej, zwłaszcza w badaniach klinicznych lub farmakokinetycznych, 4) metabolomiczny odcisk palca (*metabolic fingerprinting*) lub stopy (*metabolic footprinting*) – typ badań mający na celu korelację specyficznego wzoru biochemicznego lub metabolicznego w badanej tkance z chorobą lub stanem patofizjologicznym pacjenta, 5) fluksomika (*fluxomics*), w których analizowane są kierunki przemieszczania się metabolitów w układach jedno- i wielokomórkowych, tkankowych [19, 20].

ANALIZA STATYSTYCZNA W METABOLOMICE

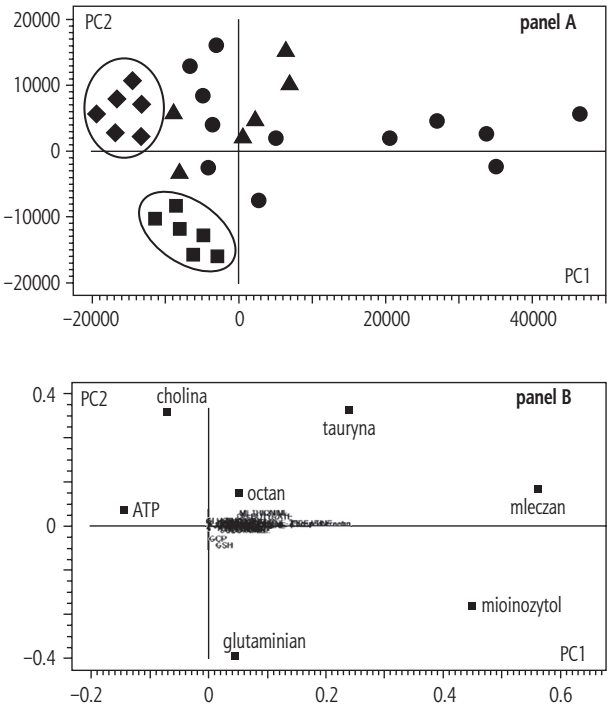
Liczba danych uzyskiwanych podczas analiz metabolomów jest niezwykle duża, w związku z tym konieczne jest zastosowanie zaawansowanych metod statystycznych i bioinformatycznych. Metody te powinny umożliwić interpretację jakościową oraz ilościową uzyskiwanych wyników oraz integrację tych rezultatów z danymi epidemiologicznymi i biomedycznymi pacjentów. Istotą analiz wieloczynnikowych na wielomacierzowych bazach danych jest oznaczenie głównych czynników różnicujących poszczególne grupy danych, w tym przypadku – pacjentów. Do tego rodzaju porównań wykorzystuje się głównie metody obliczeniowe, takie jak analiza składowych głównych (*principal*



Skróty na rycinie odpowiadają różnym metabolitom: Ac – octan, Ala – alanina, Arg – arginina, Asc – askorbinian, ATP – adenozynotrójfosforan, But – maślan, Chol – cholina, Cr – kreatyna, For – mrówczan, Glu – glutaminian, Gln – glutamina, GPC – glicerofosfocholina, His – histydyna, Ile – izoleucyna, Lac – mleczan, Leu – leucyna, Met – metionina, m-Ino – mioinozytol, Phe – fenyloalanina, Su – bursztynian, Tau – tauryna, Tyr – tyrozyna, Val – walina.

RYCINA 1. Przykładowe protonowe widmo NMR otrzymane techniką HR MAS (*high-resolution magic angle spinning*), analiza własna

component analysis – PCA, przykładowy wynik analizy na rycinie 2) lub analizę składowych niezależnych (*independent component analysis* – ICA). Z kolei do opracowywania odpowiednich modeli, przewidywania niejednokrotnie subtelnych różnic oraz poszukiwania istotnych statystycznie biomarkerów często służą dwie inne metody – metoda częściowych najmniejszych kwadratów (*partial least-squares* – PLS) oraz ortogonalna metoda częściowych najmniejszych kwadratów (*orthogonal-PLS* – OPLS) [18, 21, 22].



RYCINA 2. Przykładowy wynik analizy PCA, analiza własna. Panel A – graficzne przedstawienie różnic między poszczególnymi grupami próbek (oznaczonych różnymi symbolami) w zależności od głównych składowych biochemicznych, które zostały zidentyfikowane w analizie NMR. Panel B – graficzne przedstawienie „siły" oddziaływania poszczególnych komponentów biochemicznych na wynik analizy przedstawionej w panelu A (tzw. *loading profile of the principal components*)

DIAGNOSTYKA METABOLOMICZNA W HEPATOLOGII – PRZYKŁADY

Diagnostyka metabolomiczna stanowi cenną alternatywę dla klasycznych metod analitycznych, zwłaszcza w stosunku do aktualnych trendów w badaniach naukowych mających na celu holistyczne podejście do pacjenta, wynajdywanie nowych, łatwo dostępnych biomarkerów diagnostycznych i prognostycznych oraz zindywidualizowanie terapii. W związku z powyższym techniki metabolomiczne stosuje się – z różnym skutkiem – u pacjentów z chorobami wątroby, wykorzystując w tym celu tkanki, które są najłatwiej dostępne. Najbardziej intensywne badania były i są prowadzone u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby, od których pobierane były surowica lub osocze [23–29], mocz [30–33] i bioptaty wątroby [34, 35], ale również u pacjentów z rakiem pierwotnym lub przerzutowym wątroby (osocze lub surowica [36–49], mocz [49–52], bioptaty wątroby [40]). Na szczególną uwagę zasługują prace dotyczące rozwoju pierwotnego raka wątroby (*hepatocellular carcinoma* – HCC) w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby [53, 54]. W tej dziedzinie stwierdzono już pewne sukcesy, które mogą stanowić o wcześniejszym diagnozowaniu nowotworu wątroby, co może przyspiesza rozpoczęcie procedur terapeutycznych [36, 47, 53, 55].

Przykładowo Fitian i wsp. [55] zaobserwowali m.in. podwyższony poziom niektórych aminokwasów, kwasów żółciowych i kwasów dikarboksylowych w surowicy pacjentów z HCC, u których współwystępowało zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C. Z kolei Ressom i wsp. [47] porównali pacjentów z HCC z pacjentami z marskością wątroby. Ci pierwsi mieli podwyższony poziom niektórych metabolitów biorących udział w metabolizmie sfingomieliny i katabolizmie fosfolipidów oraz obniżony poziom metabolitów biorących udział w syntezie kwasów żółciowych.

Autorzy cytowani powyżej [36–52] potwierdzają w swoich badaniach, że rozwój raka wątroby narusza w sposób znaczący profil metaboliczny surowicy i moczu. Wykazano to przy zastosowaniu różnych technik analitycznych z zakresu metabolomiki, porównując pacjentów z HCC z różnymi grupami ludzi chorych lub zdrowych, traktowanych w badaniach jako grupa kontrolna. Znamienne, że różnice dotyczyły różnych klas związków chemicznych obecnych w surowicy i moczu, co świadczy o fundamentalnym naruszeniu homeostazy metabolicznej w wątrobie. Nie oznacza to jednak, że wobec tak szerokiego panelu potencjalnych biomarkerów diagnostycznych lub prognostycznych w HCC ustalenie tego właściwego (lub kilku) jest rzeczą łatwą. Okazuje się, że nawet czas trwania choroby nowotworowej wpływa znacząco na poziom niektórych metabolitów w surowicy. Szczególnie zostało to uwypuklone przy analizie porównawczej surowic pacjentów z wczesną lub późną wznową HCC [36]. Należy się więc spodziewać, że podobne różnice skorelowane z czasem trwania zaburzeń narządowych będą dotyczyć również innych chorób wątroby.

Istotną wartością w metabolomice jest fakt, że w przeciwieństwie do badań proteomicznych, których przedmiotem są duże cząsteczki białkowe lub ich pochodne, ta gałąź nauki koncentruje się na związkach prostych, o małej masie cząsteczkowej [20]. Substancje te swoją budową chemiczną odpowiadają całemu zakresowi biochemii i metabolizmu człowieka – aminokwasy, nukleozydy, nukleotydy, ciała ketonowe, kwasy

tłuszczowe itp. Powyższe związki chemiczne występują zarówno wewnątrzkomórkowo lub w przestrzeni śródkomórkowej, jak i w płynach ustrojowych. Są końcowymi lub pośrednimi składowymi szlaków metabolicznych, które mogą być mniej lub bardziej narażone na uszkodzenie przez czynnik chorobotwórczy [2, 4]. Niektóre z tych związków, oznaczone w cytowanych powyżej badaniach metabolomicznych, mają potencjał stania się biomarkerami diagnostycznymi lub prognostycznymi w leczeniu chorób wątroby [4, 5]. Potencjał, ponieważ badania były z reguły prowadzone w małej liczbie chorych lub w bardzo zawężonej grupie pacjentów. Rezultaty można traktować bardziej jako wyniki wstępne niż wiążące dla klinicystów. Wieloośrodkowe badania przeprowadzone w większej grupie pacjentów z zastosowaniem technik metabolomicznych powinny zrewidować aktualne wytyczne diagnostyczne w hepatologii ze wskazaniem na te biomarkery, które są najbardziej obiecujące z klinicznego punktu widzenia.

PODSUMOWANIE

Metabolomika jest niezwykle użyteczną gałęzią nauki, której aplikacje analityczne i metodyczne można z powodzeniem stosować w nowoczesnej medycynie. Dzięki niej możliwe jest poszukiwanie nowych biomarkerów, których rola może być przeogromna – zarówno dla wczesnego diagnozowania, jak i terapii schorzeń wątroby. Różnorodność technik analitycznych umożliwia analizę rozmaitych próbek biologicznych pod kątem różnych metabolitów, które dotychczas nawet nie były brane pod uwagę jako potencjalne czynniki diagnostyczne lub prognostyczne. Wprowadzenie narzędzi metabolomicznych do standardowego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u pacjentów z chorobami wątroby wydaje się nieodległą perspektywą. Zwłaszcza jeżeli będą one stanowić znaczące uzupełnienie spersonifikowanego leczenia pacjentów, które jest przyszłością nowoczesnej terapii medycznej.

PIŚMIENNICTWO

1. Thakuria JV, Zaranek AW, Church GM, et al. Back to the future: from genome to metabolome. Hum Mutat 2012; 33: 809-12.
2. Bujak R, Struck-Lewicka W, Markuszewski MJ, et al. Metabolomics for laboratory diagnostics. J Pharm Biomed Anal 2014; S0731-7085(14)00612-8. doi: 10.1016/j.jpba.2014.12.017
3. Sévin DC, Kuehne A, Zamboni N, et al. Biological insights through nontargeted metabolomics. Curr Opin Biotechnol 2014; 34C: 1-8.
4. Mastrangelo A, Armitage EG, García A, et al. Metabolomics as a tool for drug discovery and personalised medicine. A review. Curr Top Med Chem 2014; 14: 2627-36.
5. Kumar B, Prakash A, Ruhela RK, et al. Potential of metabolomics in preclinical and clinical drug development. Pharmacol Rep 2014; 66: 956-63.
6. Robinson AB, Robinson NE. Origins of metabolic profiling. Methods Mol Biol 2011; 708: 1-23.
7. Wishart DS. Human Metabolome Database: completing the 'human parts list'. Pharmacogenomics 2007; 8: 683-6.
8. Sas KM, Karnovsky A, Michailidis G, et al. Metabolomics and diabetes: analytical and computational approaches. Diabetes 2015; 64: 718-32.
9. Cox DG, Oh J, Keasling A, et al. The utility of metabolomics in natural product and biomarker characterization. Biochim Biophys Acta 2014; 1840: 3460-74.
10. Robledo VR, Smyth WF. Review of the CE-MS platform as a powerful alternative to conventional couplings in bio-omics and target-based applications. Electrophoresis 2014; 35: 2292-308.
11. Wen B, Zhu M. Applications of mass spectrometry in drug metabolism: 50 years of progress. Drug Metab Rev 2015; 2: 1-17.
12. Milne SB, Mathews TP, Myers DS, et al. Sum of the parts: mass spectrometry-based metabolomics. Biochemistry 2013; 52: 3829-40.
13. Patel R. MALDI-TOF MS for the diagnosis of infectious diseases. Clin Chem 2015; 61: 100-11.
14. Cobo F. Application of maldit of mass spectrometry in clinical virology: a review. Open Virol J 2013; 7: 84-90.
15. Ellis DI, Goodacre R. Metabolic fingerprinting in disease diagnosis: biomedical applications of infrared and Raman spectroscopy. Analyst 2006; 131: 875-85.
16. Ellis DI, Dunn WB, Griffin JL, et al. Metabolic fingerprinting as a diagnostic tool. Pharmacogenomics 2007; 8: 1243-66.
17. Brennan L. NMR-based metabolomics: from sample preparation to applications in nutrition research. Prog Nucl Magn Reson Spectrosc 2014; 83: 42-9.
18. Ellinger JJ, Chylla RA, Ulrich EL, et al. Databases and Software for NMR-Based Metabolomics. Curr Metabolomics 2013; 1: doi: 10.2174/2213235X11301010028.
19. Stobiecki M. Metabolomics – a tool in functional genomics and systems biology. Biotechnologia 2009; 2: 54-64.
20. Zhang A, Sun H, Xu H, et al. Cell metabolomics. OMICS 2013; 17: 495-501.
21. Korman A, Oh A, Raskind A, et al. Statistical methods in metabolomics. Methods Mol Biol 2012; 856: 381-413.
22. Wishart DS. Computational approaches to metabolomics. Methods Mol Biol 2010; 593: 283-313.
23. Lian JS, Liu W, Hao SR, et al. A serum metabonomic study on the difference between alcohol- and HBV-induced liver cirrhosis by ultraperformance liquid chromatography coupled to mass spectrometry plus quadrupole time-of-flight mass spectrometry. Chin Med J (Engl) 2011; 124: 1367-73.
24. Yang J, Zhao X, Liu X, et al. High performance liquid chromatography-mass spectrometry for metabonomics: potential biomarkers for acute deterioration of liver function in chronic hepatitis B. J Proteome Res 2006; 5: 554-61.
25. Zhang L, Jia X, Peng X, et al. Development and validation of a liquid chromatography-mass spectrometry metabonomic platform in human plasma of liver failure caused by hepatitis B virus. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai) 2010; 42: 688-98.
26. Saito T, Sugimoto M, Igarashi K, et al. Dynamics of serum metabolites in patients with chronic hepatitis C receiving pegylated interferon plus ribavirin: a metabolomics analysis. Metabolism 2013; 62: 1577-86.
27. Mao Y, Huang X, Yu K, et al. Metabonomic analysis of hepatitis B virus-induced liver failure: identification of potential diagnostic biomarkers by fuzzy support vector machine. J Zhejiang Univ Sci B 2008; 9: 474-81.
28. Xue R, Dong L, Wu H, et al. Gas chromatography/mass spectrometry screening of serum metabolomic biomarkers in hep-

atitis B virus infected cirrhosis patients. Clin Chem Lab Med 2009; 47: 305-10.
29. Nie CY, Han T, Zhang L, et al. Cross-sectional and dynamic change of serum metabolite profiling for hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure by UPLC/MS. J Viral Hepat 2014; 21: 53-63.
30. Zhang A, Sun H, Wu X, et al. Urine metabolomics. Clin Chim Acta 2012; 414: 65-9.
31. Zhang A, Sun H, Han Y, et al. Urinary metabolic biomarker and pathway study of hepatitis B virus infected patients based on UPLC-MS system. PLoS One 2013; 8: e64381.
32. Godoy MM, Lopes EP, Silva RO, et al. Hepatitis C virus infection diagnosis using metabonomics. J Viral Hepat 2010; 17: 854-8.
33. Zhang AH, Sun H, Han Y, et al. Ultraperformance liquid chromatography-mass spectrometry based comprehensive metabolomics combined with pattern recognition and network analysis methods for characterization of metabolites and metabolic pathways from biological data sets. Anal Chem 2013; 85: 7606-12.
34. Cobbold JF, Patel JH, Goldin RD, et al. Hepatic lipid profiling in chronic hepatitis C: an in vitro and in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. J Hepatol 2010; 52: 16-24.
35. Liu SY, Zhang RL, Kang H, et al. Human liver tissue metabolic profiling research on hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2013; 19: 3423-32.
36. Zhou L, Liao Y, Yin P, et al. Metabolic profiling study of early and late recurrence of hepatocellular carcinoma based on liquid chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2014; 966: 163-70.
37. Clarke JD, Novak P, Lake AD, et al. Characterization of hepatocellular carcinoma related genes and metabolites in human nonalcoholic fatty liver disease. Dig Dis Sci 2014; 59: 365-74.
38. Muir K, Hazim A, He Y, et al. Proteomic and lipidomic signatures of lipid metabolism in NASH-associated hepatocellular carcinoma. Cancer Res 2013; 73: 4722-31.
39. Patterson AD, Maurhofer O, Beyoglu D, et al. Aberrant lipid metabolism in hepatocellular carcinoma revealed by plasma metabolomics and lipid profiling. Cancer Res 2011; 71: 6590-600.
40. Huang Q, Tan Y, Yin P, et al. Metabolic characterization of hepatocellular carcinoma using nontargeted tissue metabolomics. Cancer Res 2013; 73: 4992-5002.
41. Zhou L, Wang Q, Yin P, et al. Serum metabolomics reveals the deregulation of fatty acids metabolism in hepatocellular carcinoma and chronic liver diseases. Anal Bioanal Chem 2012; 403: 203-13.
42. Zeng J, Yin P, Tan Y, et al. Metabolomics study of hepatocellular carcinoma: discovery and validation of serum potential biomarkers by using capillary electrophoresis-mass spectrometry. J Proteome Res 2014; 13: 3420-31.
43. Liu Y, Hong Z, Tan G, et al. NMR and LC/MS-based global metabolomics to identify serum biomarkers differentiating hepatocellular carcinoma from liver cirrhosis. Int J Cancer 2014; 135: 658-68.
44. Chen S, Kong H, Lu X, et al. Pseudotargeted metabolomics method and its application in serum biomarker discovery for hepatocellular carcinoma based on ultra high-performance liquid chromatography/triple quadrupole mass spectrometry. Anal Chem 2013; 85: 8326-33.
45. Nahon P, Amathieu R, Triba MN, et al. Identification of serum proton NMR metabolomic fingerprints associated with hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis. Clin Cancer Res 2012; 18: 6714-22.
46. Xiao JF, Varghese RS, Zhou B, et al. LC-MS based serum metabolomics for identification of hepatocellular carcinoma biomarkers in Egyptian cohort. J Proteome Res 2012; 11: 5914-23.
47. Ressom HW, Xiao JF, Tuli L, et al. Utilization of metabolomics to identify serum biomarkers for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. Anal Chim Acta 2012; 743: 90-100.
48. Chen F, Xue J, Zhou L, et al. Identification of serum biomarkers of hepatocarcinoma through liquid chromatography/mass spectrometry-based metabonomic method. Anal Bioanal Chem 2011; 401: 1899-904.
49. Chen T, Xie G, Wang X, et al. Serum and urine metabolite profiling reveals potential biomarkers of human hepatocellular carcinoma. Mol Cell Proteomics, 2011: 10: M110.004945. doi: 10.1074/mcp.M110.004945. Erratum in: Mol Cell Proteomics 2011: 10: doi:10.1074/mcp.A110.004945.
50. Ye G, Zhu B, Yao Z, et al. Analysis of urinary metabolic signatures of early hepatocellular carcinoma recurrence after surgical removal using gas chromatography-mass spectrometry. J Proteome Res 2012; 11: 4361-72.
51. Shariff MI, Gomaa AI, Cox IJ, et al. Urinary metabolic biomarkers of hepatocellular carcinoma in an Egyptian population: a validation study. J Proteome Res 2011; 10: 1828-36.
52. Wu H, Xue R, Dong L, et al. Metabolomic profiling of human urine in hepatocellular carcinoma patients using gas chromatography/mass spectrometry. Anal Chim Acta 2009; 648: 98-104.
53. Bowers J, Hughes E, Skill N, et al. Detection of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients: biomarker discovery by LC-MS. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2014; 966: 154-62.
54. Baniasadi H, Gowda GA, Gu H, et al. Targeted metabolic profiling of hepatocellular carcinoma and hepatitis C using LC-MS/MS. Electrophoresis 2013; 34: 2910-7.
55. Fitian AI, Nelson DR, Liu C, et al. Integrated metabolomic profiling of hepatocellular carcinoma in hepatitis C cirrhosis through GC/MS and UPLC/MS-MS. Liver Int 2014; 34: 1428-44.