

TOM 19
2019

ROCZNIK POLSKIEGO TOWARZYSTWA HEPATOLOGICZNEGO

HEPATOLOGIA

POD REDAKCJĄ DR N. MED. EWY JANCZEWSKIEJ



WIRUSOWE ZAPALENIA WĄTROBY

- 001 Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV dotyczące leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w roku 2019**
Polska Grupa Ekspertów HCV: Waldemar Halota, Robert Flisiak, Jacek Juszczak, Piotr Małkowski, Małgorzata Pawłowska, Krzysztof Simon, Krzysztof Tomasiewicz
- 010 Wirusowe zapalenie wątroby typu A u dzieci**
Małgorzata Pawłowska
- 015 Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B – czy zawsze terapia dożywotnia?**
Dorota Zarębska-Michaluk, Paweł Pabjan
- 021 Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B w roku 2019 – nowy horyzont terapeutyczny**
Jerzy Jaroszewicz
- 027 Leczenie przeciwwirusowe zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C u biorców narządów unaczynionych innych niż wątroba**
Olga Tronina, Wojciech Lisik, Piotr Małkowski, Magdalena Durlak
- 034 Leczenie zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C u pacjentów poddawanych substytucyjnej terapii opioidowej**
Anita Olczak
- 039 Czy leczenie przeciwwirusowe zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C zwiększa ryzyko wystąpienia lub nawrotu raka wątrobowokomórkowego?**
Marta Wawrzynowicz-Syczewska
- 044 Leczenie zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C u pacjentów z ciężką chorobą nerek**
Joanna Jabłońska, Alicja Wiercińska-Drapała
- 047 Perspektywy eliminacji wirusa zapalenia wątroby typu C w Polsce**
Robert Flisiak
- 052 Objawy hepatologiczne zakażeń wirusami niehepatotropowymi u osób bez zaburzeń odporności**
Marek Woynarowski

NIEALKOHOLOWA STŁUSZCZENIOWA CHOROBA WĄTROBY

- 057 Rola kwasów żółciowych w patogenezie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby**
Piotr Stalke, Katarzyna Sikorska
- 066 Stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) u osób z prawidłową masą ciała**
Krzysztof Tomasiewicz
- 072 Rak wątrobowokomórkowy w przebiegu niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby i niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby**
Aleksandra Berkan-Kawińska, Anna Piekarska
- 080 Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby – co jeść?**
Brygida Adamek
- 085 Wpływ zabiegów bariatrycznych na przebieg niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby**
Paweł Ziemiański, Wojciech Lisik

VARIA

- 089 Alkohol jako przyczyna nowotworów**
Michał Kukla, Marta Stachowska
- 098 Znaczenie diagnostyczne autoprzeciwciał w chorobach wątroby i dróg żółciowych**
Dorota Koziół
- 111 Choroby zakrzepowe naczyń wątrobowych**
Joanna Musiałik
- 120 Statyny a wątroba – fakty i mity**
Anna Piekarska, Aleksandra Berkan-Kawińska
- 128 Nieinwazyjne metody oceny nadciśnienia wrotnego**
Aleksander Zińczuk, Justyna Janocha-Litwin, Krzysztof Simon

Rocznik Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego

HEPATOLOGIA



2019, Vol. 19

pod redakcją
dr n. med. Ewy Janczewskiej

Autorzy prac

Brygida Adamek
Aleksandra Berkan-Kawińska
Magdalena Durlik
Robert Flisiak
Waldemar Halota
Joanna Jabłońska
Justyna Janocha-Litwin
Jerzy Jaroszewicz
Jacek Juszczak
Dorota Kozielowicz
Michał Kukła
Wojciech Lisik
Piotr Małkowski
Joanna Musialik
Anita Olczak

Paweł Pabjan
Małgorzata Pawłowska
Anna Piekarska
Katarzyna Sikorska
Krzysztof Simon
Marta Stachowska
Piotr Stalke
Krzysztof Tomasiewicz
Olga Tronina
Marta Wawrzynowicz-Syczewska
Alicja Wiercińska-Drapało
Marek Woynarowski
Paweł Ziemiański
Aleksander Zińczuk

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

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

Nakład: 2500 egz.

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

Dyrektor Naukowy Wydawnictwa Termedia
Maciej Banach

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

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

Szanowni Państwo,

z przyjemnością przekazuję na Państwa ręce kolejne wydanie rocznika „Hepatologia”. W tegorocznym wydaniu znajdą Państwo artykuły przedstawiające aktualny stan wiedzy oraz zalecenia dotyczące sposobu postępowania w chorobach wątroby o różnej etiologii.

Zbiór interesujących artykułów, których autorzy dysponują zarówno ogromną wiedzą teoretyczną, jak i bogatym doświadczeniem praktycznym, rozpoczynają „Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w roku 2019”, opracowane przez Polską Grupę Ekspertów HCV. Coraz większa dostępność niezmiernie skutecznych leków pozwala mieć nadzieję na całkowitą eliminację infekcji HCV. Przedstawiamy zatem Państwu perspektywy eradykacji tego zakażenia w Polsce. Autorzy tegorocznego wydania „Hepatologii” zaprezentowali ponadto odrębności postępowania terapeutycznego w szczególnych grupach chorych: z ciężką niewydolnością nerek, poddawanych substytucyjnej terapii opioidowej czy po przeszczepieniu narządów innych niż wątroba. Podjęta została także próba odpowiedzi na nurtujące nas wszystkie po opublikowaniu wstępnych doniesień pytanie, czy przeciwwirusowe terapie bezinterferonowe zwiększają ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego.

W dobie bardzo skutecznych terapii zapalenie wątroby typu C wydaje się być w odwrocie, natomiast aktualnym problemem w codziennej praktyce klinicznej pozostają inne zakażenia wirusowe. W terapii wirusowego zapalenia wątroby typu B od dawna stosujemy leki, za pomocą których trudno jest osiągnąć najbardziej pożądaný efekt, jakim jest eliminacja antygenu HBs. W tegorocznej „Hepatologii” przedstawione zostały próby modyfikacji dostępnych schematów terapeutycznych, a także perspektywy rozwoju nowych cząsteczek, które dają nadzieję na istotne zwiększenie skuteczności terapii tego zakażenia. Omówiono również zmieniające się trendy epidemiologiczne w zakażeniu HAV w populacji dziecięcej. Poruszony został ponadto temat manifestacji wątrobowych w zakażeniach wirusami, które nie należą do wirusów pierwotnie hepatotropowych.

Pięć artykułów poświęcono niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby. W pracach tych przedstawiono aspekty patofizjologiczne i kliniczne NAFLD, a także próby działań leczniczych w stłuszczeniowym zapaleniu wątroby, których nie opisano w poprzednich wydaniach (dietoterapia, chirurgia bariatryczna).

W części Varia omówiono karcynogenne działanie alkoholu, postępowanie w chorobach zakrzepowych naczyń wątrobowych oraz nieinwazyjne metody oceny nadciśnienia wrotnego. Poruszono także temat stosowania statyn u pacjentów z chorobami wątroby oraz omówiono znaczenie diagnostyczne obecności autoprzeciwciał w chorobach wątroby i dróg żółciowych.

Serdecznie dziękuję Autorom artykułów za czas poświęcony na ich napisanie.

Mam nadzieję, że prace zamieszczone w tegorocznej „Hepatologii” pozwolą Państwu na poszerzenie i uporządkowanie wiedzy na temat chorób wątroby oraz będą przydatne w codziennej praktyce zawodowej.

Ewa Janczewska

PRACA SPECJALNA

Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV dotyczące leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w roku 2019

Recommendations for the treatment of viral hepatitis C in 2019 by Polish Group of Experts for HCV

Polska Grupa Ekspertów HCV: Waldemar Halota, Robert Flisiak, Jacek Juszczak, Piotr Małkowski, Małgorzata Pawłowska, Krzysztof Simon, Krzysztof Tomasiewicz

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

ADRES DO KORESPONDENCJI: Waldemar Halota, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, ul. św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, e-mail: kikchzak@cm.umk.pl

STRESZCZENIE

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

SŁOWA KLUCZOWE: HCV, diagnostyka, przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby, leczenie.

ABSTRACT

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

KEY WORDS: HCV, diagnostics, chronic hepatitis, liver cirrhosis, therapy.

WSTĘP

Choroby, których czynnikiem etiologicznym jest wirus zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV), rzadko są rozpoznawane na podstawie obrazu

klinicznego, ponieważ zwykle przez wiele lat przebiegają bezobjawowo lub skąpoobjawowo. Z tego powodu diagnoza często jest poprzedzona przypadkowym wykryciem wykładników laboratoryjnych zakażenia HCV. W ostatnich latach w Polsce przeciwciała anty-

-HCV stwierdzono u mniej niż 1% mieszkańców w zależności od badanej populacji i stosowanej metodyki. Prowadzone badania pozwalają na oszacowanie odsetka Polaków czynnie zakażonych HCV na 0,4–0,5% populacji, czyli występowania wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u ok. 150 tysięcy osób. Znakomita większość z nich nie została dotychczas zdiagnozowana. Sytuacji nie ułatwia fakt, że obecnie na znaczeniu straciły tzw. grupy wysokiego ryzyka, a do identyfikacji pozostaje głównie przeciętna populacja. Z uwagi na to niektórzy wskazują, że priorytetowymi badaniami przesiewowymi powinny być objęte kobiety w wieku rozrodczym, wykonujące rutynowe badania ginekologiczne [1–4].

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

Uważa się, że do 40% ostrych zakażeń ustępuje samoistnie, w pozostałych przypadkach przewlekłe zakażenie HCV ujawnia się po wielu latach, zwykle na etapie zaawansowanych zmian w wątrobie. U ok. 20% osób przewlekłe zakażonych tym wirusem wystąpi marskość wątroby lub rak wątrobowokomórkowy. Zakażenie HCV wywołuje liczne zespoły pozawątrobowe, w tym najczęściej krioglobulinemię mieszaną (często przebiegającą bezobjawowo) oraz chłoniaki nieziarnicze z limfocytów B (*B-cell non-Hodgkin lymphoma* – B-NHL) [5, 7, 8].

Celem leczenia jest eliminacja zakażenia HCV, a w konsekwencji zatrzymanie lub cofnięcie się zmian histologicznych, ograniczenie ryzyka rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego, a także wyeliminowanie potencjalnych źródeł nowych zakażeń. Osoby zakażone HCV powinny być kwalifikowane do terapii jak najszybciej. Leczenia nie rekomenduje się u chorych z małym potencjałem życiowym [7, 9].

OSTRE ZAKAŻENIE WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

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

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

obecność HCV RNA w surowicy krwi. Podkreśla się wysoką skuteczność 8-tygodniowej terapii bezinterferonowej u chorych z ostrym wirusowym zapaleniem wątroby [7, 10].

PRZEWLEKŁE ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Manifestacją kliniczną zakażeń HCV mogą być przewlekłe zapalenie wątroby, marskość oraz rak wątrobowokomórkowy, a także wspomniane wcześniej pozawątrobowe objawy zakażenia HCV. Oznaczenie genotypu wirusa, a u zakażonych genotypem 1 HCV także subgenotypów, może być niezbędne w przypadku, gdy od nich zależy czas zastosowanej terapii.

ZALECENIA OGÓLNE

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

Rekomendowane leki

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

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

- glekaprewir, pibrentaswir,
- sofosbuwir, welpataswir, woksylaprewir,
- sofosbuwir, welpataswir,
- sofosbuwir, ledipaswir,
- elbaswir, grazoprewir,
- ombitaswir, parytaprewir, rytonawir.

Ocena włóknienia wątrobowego

Włóknienie powinno być oceniane wg 5-stopniowej skali (od 0 do 4), za pomocą elastografii dynamicznej wykonanej techniką umożliwiającą pomiar sztywności tkanki wątrobowej wyrażonej w kPa (*shear wave elastography* – SWE, *transient elastography* – TE, *acou-*

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

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

stic radiation force impulse – ARFI) lub biopsji wątroby. W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań nieinwazyjnych zalecane jest wykonanie biopsji wątroby. Jej wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające.

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

Ocena skuteczności leczenia

W celu oceny skuteczności leczenia niezbędne jest oznaczenie obecności HCV RNA lub antygenu rdzeniowego (HCVcAg) po upływie przynajmniej 12 tygodni od zakończenia terapii. Ewentualne określenie odpowiedzi na leczenie w trakcie jego trwania może być przydatne w ocenie przestrzegania zaleceń przez pacjenta (*adherence*), ale z racji krótkiego czasu trwania terapii bezinterferonowych w praktyce nie jest przydatne. Z kolei badanie na zakończenie leczenia nie informuje o jego skuteczności, ponieważ nawet w przypadku wyników dodatnich obserwowane są eliminacje zakażenia HCV po 12-tygodniowej obserwacji.

Leczenie można uznać za skuteczne, jeżeli 12 tygodni po jego zakończeniu nie stwierdza się obecności HCV RNA lub HCVcAg we krwi, co oznacza uzyskanie trwałej odpowiedzi. Powtórzenie badań po 24 tygodniach od zakończenia leczenia jest uzasadnione w przypadku wyników wątpliwych po 12 tygodniach. Skuteczność terapii powinna być oceniana

metodami zapewniającymi poziom detekcji HCV RNA ≤ 15 IU/ml lub HCVcAg $\leq 3,0$ fmol/l [7, 12].

Oporność na leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym

Ze względu na ryzyko selekcji substytucji warunkujących oporność (*resistance associated substitution* – RAS) monoterapia z zastosowaniem DAA jest niedopuszczalna. Z tego powodu terapia bezinterferonowa powinna polegać na łączeniu inhibitorów NS3, NS5A i NS5B z ewentualnym uzupełnieniem o RBV. Największe znaczenie praktyczne mają RAS dla NS5A z uwagi na trwałość oporności. Dotychczas nie ustalono optymalnych ponownych terapii w razie ich ujawnienia się po nieskutecznym leczeniu. Być może w takich przypadkach oznaczanie mutacji lekoopornych mogłoby pomóc w wyborze optymalnej terapii.

Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C u dzieci

Dzieci urodzone przez matki zakażone HCV powinny być rutynowo badane w kierunku zakażenia HCV.

Rekomenduje się leczenie zakażeń HCV u wszystkich dzieci nieleczonych oraz z wcześniejszym niepowodzeniem terapii anty-HCV. Ocena histopatologiczna wątroby nie jest obligatoryjnym kryterium kwalifikacji do leczenia. Podstawowym schematem terapeutycznym w tym przypadku są terapie bezinterferonowe, możliwe do zastosowania u dzieci powyżej 12. roku życia, niezależnie od zaawansowania choroby wątroby (tabela 2) [13, 14].

Decyzja o rozpoczęciu terapii u dzieci młodszych powinna być podejmowana tylko w szczególnie uzasadnionych przypadkach. Dzieci te powinny być kierowane do ośrodków doświadczonych w leczeniu dzieci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (PZW C)

TABELA 2. Leczenie dzieci powyżej 12. roku życia

Rekomendacje	Czas
GT1 – LDV/SOF – nieleczeni bez marskości wątroby lub ze skompensowaną marskością, a także ponowna terapia chorych bez marskości o masie ciała > 35 kg	12 tyg.
GT1 – LDV/SOF – ponowna terapia chorych z marskością wątroby o masie ciała > 35 kg	24 tyg.
GT2 – SOF + RBV – nieleczeni lub ponowna terapia chorych bez marskości lub ze skompensowaną marskością wątroby o masie ciała > 35 kg	12 tyg.
GT3 – SOF + RBV – nieleczeni lub ponowna terapia chorych bez marskości lub ze skompensowaną marskością wątroby o masie ciała > 35 kg	24 tyg.
GT4,5,6 – LDV/SOF – nieleczeni lub ponowna terapia chorych bez marskości lub ze skompensowaną marskością wątroby o masie ciała > 35 kg	12 tyg.
GT1-6 – GLE/PIB – nieleczeni bez marskości wątroby	8 tyg.
GT1-6 – GLE/PIB – nieleczeni z marskością wątroby	12 tyg.
GT1,2,4-6 – GLE/PIB – uprzednio leczeni PegIFN + RBV, bez marskości wątroby	8 tyg.
GT1,2,4-6 – GLE/PIB – uprzednio leczeni PegIFN + RBV, z marskością wątroby	12 tyg.
GT3 – GLE/PIB – uprzednio leczeni PegIFN + RBV, bez marskości lub z marskością wątroby	16 tyg.

LDV – ledipaswir, SOF – sofosbuwir, RBV – rybawiryna, GLE – glekaprewir, PIB – pibrentaswir, PegIFN – pegylogowany interferon

w celu rozważenia zastosowania terapii bezinterferonowych (*off-label*).

Marskość i rak wątrobowokomórkowy

Zakażenie HCV stanowi poważne zagrożenie rozwoju raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC), również u chorych skutecznie leczonych. Z tego względu u pacjentów powinno się systematycznie wykonywać badania ultrasonograficzne (USG) wątroby oraz ewentualnie dodatkowo oznaczać stężenia α -fetoproteiny (AFP) w surowicy krwi. Badania USG wykonuje się obowiązkowo przed rozpoczęciem terapii oraz nie później niż po 12 tygodniach od jej zakończenia. U chorych z niewielkim zaawansowaniem włóknienia (F0–F2) można rozważyć powtarzanie badania w odstępach 24-tygodniowych w kolejnych 4 latach po leczeniu, a u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem (F3–F4) jest to konieczne przez czas nie krótszy niż 4 lata. U chorych z HCC w wywiadzie badanie USG wątroby powinno być prowadzone w odstępach 24-tygodniowych przez czas nieokreślony. Chorzy z marskością wątroby powinni mieć też regularnie wykonywane badania endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego [15, 16].

Badanie stężenia AFP w momencie wykrycia zmiany ogniskowej w badaniu USG może być przydatne w ustaleniu rokowania już rozpoznanego raka oraz w monitorowaniu skuteczności podjętej terapii.

Przy podejrzeniu zmiany nowotworowej rekomenduje się 4-fazowe badanie kontrastowe tomografii komputerowej (*computed tomography* – CT) lub rezonans magnetyczny (*magnetic resonance* – MR) z kontrastem. Badanie ultrasonograficzne z kontrastem nie jest zalecane do rutynowego rozpoznawania HCC. Zarówno badania USG, jak i CT oraz MR powinny być

wykonywane przez specjalistów mających doświadczenie w obrazowaniu wątroby [17].

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

Współzakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i HIV

Terapia zakażenia HCV związanego z koinfekcją HBV lub HIV jest identyczna jak w monoinfekcji HCV, aczkolwiek leki antyretrowirusowe wymagają szczególnej analizy ryzyka interakcji lekowych.

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

Uzasadnia to konieczność wykonania badania HBsAg, a w przypadku chorych z zaburzeniami odporności (immunosupresja, terapia biologiczna, zakażenie HIV itd.) dodatkowo badania obecności anty-HBc-total, u każdego kwalifikowanego do terapii DAA. Osoby immunokompetentne z obecnymi przeciwciałami anty-HBc-total, ale bez stwierdzane-

go HBsAg nie wymagają specjalnego monitorowania przed terapią zakażenia HCV i w jej trakcie [27–29]. Natomiast u wszystkich chorych z obecnością HBsAg, a także u chorych z zaburzeniami odporności, u których stwierdza się izolowaną obecność anty-HBc-total, przed rozpoczęciem leczenia HCV konieczne jest oznaczenie HBV DNA, a w trakcie terapii monitorowanie aktywności ALT w odstępach 2–4-tygodniowych według następujących zasad:

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

Niewydolność nerek

Chorzy z szacunkowym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (*estimated glomerular filtration rate* – eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m² powinni być leczeni zgodnie z ogólnymi zasadami terapii zakażeń HCV. Optymalną terapią w zakażeniach wszystkimi genotypami u chorych z ciężkimi zaburzeniami funkcji nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), zwłaszcza hemodializowanych, jest GLE/PIB, a u zakażonych GT1 lub GT4 można również stosować terapię GZR/EBR lub OBV/PTV/r + DSV.

Przeszczepienie wątroby

Skuteczne leczenie przeciwwirusowe z uzyskaniem trwałej odpowiedzi przeciwwirusowej jest optymalną formą zabezpieczenia przeszczepionej wątroby przed reaktywacją HCV. Pacjenci ze skompensowaną mar-

skością wątroby i MELD ≤ 20 powinni rozpocząć leczenie przeciwwirusowe przed zabiegiem transplantacji. Częściowa regresja włóknienia, po uzyskaniu trwałej odpowiedzi wirusologicznej (*sustained virologic response* – SVR), w wybranych przypadkach pozwala na stałe lub czasowe odroczenie decyzji o zabiegu przeszczepienia [30].

Terapia przeciwwirusowa chorego z zaawansowaną niewydolnością wątroby (wg skali Childa-Pugha B i C), szczególnie w przypadku towarzyszącej zaawansowanej niewydolności nerek (GFR < 30 ml/min), powinna być poprzedzona przeszczepieniem wątroby. Skuteczność i bezpieczeństwo DAA u biorców wątroby pozwala na rozpoczęcie terapii przeciwwirusowej we wczesnym okresie po transplantacji, po potwierdzeniu wiremii HCV PCR, optymalnie w ciągu miesiąca po zabiegu przeszczepienia. Jeśli zabieg transplantacji wykonano w trakcie terapii przeciwwirusowej, decyzję o przerwaniu lub czasie trwania kontynuowanej terapii należy rozpatrywać indywidualnie u każdego pacjenta. Wybór schematu przeciwwirusowego, poza ogólnymi zasadami, dyktowany jest potencjalnymi interakcjami lekowymi, w tym z lekami immunosupresyjnymi.

U chorych po przeszczepieniu wątroby optymalnymi opcjami terapeutycznymi, niezależnie od genotypu, są GLE/PIB lub SOF/VEL. W trakcie i po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego należy pamiętać o monitorowaniu stężeń inhibitorów kalcyneuryny [31].

Chorzy z niewyrównaną marskością wątroby

U chorych z incydentami encefalopatii wątrobowej i wodobrzuszem w wywiadzie, kwalifikowanych do klasy B i C wg skali Childa-Pugha, a także u chorych po przeszczepieniu wątroby terapia powinna być prowadzona pod szczególnym nadzorem w ośrodkach mających doświadczenie w leczeniu chorych z niewyrównaną marskością wątroby. Powinny one dysponować możliwością natychmiastowej hospitalizacji i kwalifikacji do przeszczepienia wątroby. Chorzy z marskością wątroby w klasie C wg skali Childa-Pugha powinni przede wszystkim być kwalifikowani do przeszczepienia wątroby.

Obecnie brakuje przekonujących danych dotyczących wyboru schematu terapeutycznego w tych przypadkach. Leki GLE/PIB oraz PTV/OBV/r zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) nie są zalecane w niewydolności wątroby klasy B oraz przeciwwskazane w klasie C, natomiast GZR i EBR są przeciwwskazane zarówno w klasie B, jak i C. Przyczyną jest potencjalna toksyczność inhibitorów proteazy u chorych z niewyrównaną marskością wątroby. Jak wynika z praktyki klinicznej, ryzyko pogorszenia

funkcji wątroby dotyczy zarówno opcji OBV/PTV/r + DSV ± RBV, jak i SOF/LDV [41–44].

W tych przypadkach zaleca się schematy oparte na SOF i inhibitorze NS5A, szczególnie skojarzenie SOF/VEL lub SOF/LDV spośród terapii genotypowo swoistych.

Interakcje leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym

Przed rozpoczęciem terapii zakażenia HCV konieczne jest sprawdzenie potencjalnych interakcji z innymi lekami przyjmowanymi przez chorego, mogącymi mieć wpływ na skuteczność, dawkowanie lub bezpieczeństwo terapii. W przypadku stwierdzenia ryzyka poważnych interakcji należy zmienić planowany schemat terapii zakażenia HCV, a jeżeli nie jest to możliwe, zmienić wcześniej stosowane leki na bezpieczne lub zmodyfikować ich dawkowanie. Szczególnej uwagi wymagają leki immunosupresyjne i antyretrowirusowe. Większość wątpliwości dotyczących interakcji lekowych można wyjaśnić, korzystając ze strony internetowej www.hep-druginteractions.org [32].

ZALECENIA SZCZEGÓŁOWE

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

Leki pangenotypowe

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

Glekaprewir/pibrentaswir (GLE/PIB)

Jedna tabletka leku zawiera 100 mg glekaprewiru i 40 mg pibrentaswiru. Stosuje się jednorazowo trzy

tabletki dziennie z jedzeniem. Czas terapii wynosi 8 tygodni w przypadku pacjentów bez marskości wątroby, wcześniej nieleczonych lub leczonych nieskutecznie PegIFNa + RBV ± SOF lub SOF + RBV. Chorzy z wyrównaną marskością wątroby i po zabiegu przeszczepienia wątroby powinni otrzymywać GLE/PIB przez 12 tygodni, a zakażeni genotypem 3 HCV po wcześniejszej nieskutecznej terapii – przez 16 tygodni. Lek nie jest zalecany u chorych z zaburzeniami czynności wątroby (klasa B i C wg skali Childa-Pugha), zwłaszcza w przypadku niewyrównanej marskości wątroby [34]. Glekaprewir/pibrentaswir można stosować u dzieci powyżej 12. roku życia [34].

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

Jedna tabletka leku zawiera 400 mg sofosbuwiru, 100 mg welpataswiru, 100 mg woksylaprewiru. Stosuje się jedną tabletkę dziennie z jedzeniem. Niezależnie od genotypu zakażającego u pacjentów bez marskości wątroby, wcześniej nieleczonych czas terapii wynosi 8 tygodni. Chorzy z wyrównaną marskością wątroby, podobnie jak poddawani ponownej terapii po niepowodzeniach DAA, powinni otrzymywać SOF/VEL/VOX przez 12 tygodni. Lek nie jest zalecany u chorych z niewyrównaną marskością wątroby (klasa B i C wg skali Childa-Pugha) [45].

Sofosbuwir/welpataswir (SOF/VEL)

Jedną tabletkę leku zawierającą 400 mg sofosbuwiru i 100 mg welpataswiru podaje się raz dziennie przez 12 tygodni, niezależnie od zaawansowania choroby wątroby. U zakażonych genotypem 3 z wyrównaną marskością wątroby należy rozważyć dołączenie RBV. W przypadku pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, niezależnie od genotypu HCV, konieczne jest dołączenie RBV, której dawkowanie powinno być dostosowywane indywidualnie. U chorych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii zawierającej inhibitory NS5A leczenie skojarzone z rybawiryną powinno zostać wydłużone do 24 tygodni [35].

TABELA 3. Zalecane terapie pangenotypowe i czas ich trwania

Terapie pangenotypowe	GT1a	GT1b	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6
GLE/PIB*	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–16 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni
SOF/VEL/VOX	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni
SOF/VEL ± RBV	12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni

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

„*” zalecane również u dzieci powyżej 12. roku życia

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

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

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

Terapie genotypowo swoiste

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

Zakażenia HCV genotypem 1

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

Jedna tabletkę leku zawiera 12,5 mg ombitaswiru, 75 mg parytaprewiru, 50 mg rytonawiru, druga – 250 mg dazabuwiru. Dwie tabletki OBV/PTV/r powinny być podawane raz dziennie z jedzeniem, a tabletkę DSV dwa razy dziennie. W przypadku zakażenia subgenotypem 1b HCV lek stosuje się przez 12 tygodni u chorych nieleczonych bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby. Okres ten można skrócić do 8 tygodni u chorych z minimalnym do umiarkowanego włóknieniem wątroby ($\leq$ F2). U zakażonych subgenotypem 1a schemat ten zostaje uzupełniony o RBV, przy czym u chorych z marskością wątroby czas terapii wydłuża się do 24 tygodni. U chorych z zakażeniem wirusem o nieznanym lub niejednoznacznym podtypie GT1 lub z zakażeniem mieszanym GT1a/1b należy postępować tak jak w przypadku zakażenia genotypem 1a. Po przeszczepieniu wątroby stosuje się 24-tygodniową terapię w skojarzeniu z RBV. OBV/PTV/r + DSV jest przeciwwskazany u chorych z niewyrównaną marskością wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha) [33, 36, 37, 41, 42].

Sofosbuwir/ledipaswir (SOF/LDV)

Jedna tabletkę leku zawierająca 90 mg ledipaswiru i 400 mg sofosbuwiru podawana jest raz dziennie niezależnie od jedzenia. U pacjentów wcześniej nieleczonych, bez marskości wątroby, terapia powinna trwać 12 tygodni, przy czym może być ona skrócona do 8 tygodni, gdy u zakażonych genotypem 1b zaawansowanie włóknienia

wątroby nie przekracza F2. Pacjenci z marskością oraz po przeszczepieniu wątroby powinni być leczeni SOF/LDV w skojarzeniu z RBV przez 12 tygodni, a w przypadku braku możliwości stosowania RBV terapia powinna być wydłużona do 24 tygodni. SOF/LDV można stosować u dzieci powyżej 12. roku życia [38, 43].

Grazoprewir + elbaswir (GZR/EBR)

Jedna tabletkę leku zawierająca 50 mg elbaswiru i 100 mg grazoprewiru podawana jest raz dziennie niezależnie od jedzenia. U zakażonych genotypem 1, niezależnie od subgenotypu i zaawansowania choroby, terapia powinna trwać 12 tygodni. U zakażonych genotypem 1a z wyjściową wiramią $> 800\,000$ IU/ml oraz w przypadku występowania RASs swoistych dla NS5A czas leczenia należy wydłużyć do 16 tygodni, stosując dodatkowo RBV. W przypadku chorych po niepowodzeniu trójkowej terapii interferonowej (z inhibitorem proteazy) należy dołączyć RBV. GZR/EBR jest przeciwwskazany u chorych z niewyrównaną marskością wątroby klasy B lub C wg skali Childa-Pugha [46].

Zakażenie HCV genotypem 2 i 3

W leczeniu zakażeń HCV genotypem 2 i 3 terapie genotypowo swoiste są suboptymalne, w związku z czym należy stosować wyłącznie opcje pangenotypowe SOV/VEL ± RBV lub GLE/PIB [34, 35].

Zakażenie HCV genotypem 4

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

Leczenie powinno być prowadzone w skojarzeniu z RBV przez 12 tygodni u chorych z przewlekłym zapaleniem lub wyrównaną marskością wątroby [36, 41].

Sofosbuwir/ledipaswir (SOF/LDV)

Terapia tymi lekami trwa 12 tygodni, przy czym u pacjentów z marskością wątroby, po niepowodzeniu

wcześniejszej terapii lub po przeszczepieniu wątroby dodaje się do schematu RBV. W przypadku przeciwwskazań do tego leku czas leczenia wydłuża się do 24 tygodni [38, 42].

Grazoprewir + elbaswir (GZR/EBR)

Terapia trwa 12 tygodni, ale u chorych po uprzednim nieskutecznym leczeniu lub gdy wiramia przekracza 800 000 IU/ml czas terapii należy wydłużyć do 16 tygodni, dodając jednocześnie RBV [46].

Zakażenie HCV genotypem 5 i 6

Sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV)

Chorych wcześniej nieleczonych bez marskości wątroby należy leczyć przez 12 tygodni. Pacjenci kwalifikowani do ponownej terapii oraz z marskością wątroby lub po przeszczepieniu tego narządu powinni dodatkowo otrzymywać RBV. W tych przypadkach leczenie wydłuża się do 24 tygodni [38].

Ponowna terapia zakażeń HCV

Chorzy po nieskutecznej terapii zawierającej interferon α (w tym terapii trójkowej) powinni zostać jak najszybciej poddani ponownej terapii bezinterferonowej na zasadach obowiązujących chorych dotychczas nieleczonych. Chorzy zakażeni genotypem 3 po nieskutecznej terapii SOF + RBV lub SOF + PegIFN + RBV powinni zostać poddani ponownej terapii lekami pangenotypowymi.

Zakażeni innymi genotypami po nieskutecznej terapii SOF/LDV $\pm$ RBV, OBV/PRV/r $\pm$ DSV, GZR/EBV lub innej bezinterferonowej powinni otrzymać ponowną terapię z zastosowaniem trzech DAA o różnych mechanizmach działania w skojarzeniu z RBV przez 24 tygodnie. Optymalną opcją jest SOF/VEL/VOX + RBV, ale możliwe jest też zastosowanie GLE/PIB + SOF + RBV. W przypadku niedostępności tych terapii można zastosować inny niż wcześniejszy schemat terapeutyczny, z uwzględnieniem RBV przez 24 tygodnie [47–50].

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Wedemeyer H, Dore GJ, Ward JW. Estimates on HCV disease burden worldwide – filling the gaps. *J Viral Hepatitis* 2015; 22 (Suppl 1): 1–5.
- Flisiak R, Halota W, Horban A, et al. Analysis of risk factors related to HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 1213–7.
- Flisiak R, Halota W, Tomaszewicz K, et al. Forecasting the disease burden of chronic hepatitis C virus in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 70–6.
- Walewska-Zielecka B, Religioni U, Juszczak G, et al. Anti-hepatitis C virus seroprevalence in the working age population in Poland, 2004 to 2014. *Eurosurveill* 2017; 22: 30441.
- Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014; 61: S58–68.
- Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Janczewska E, et al. Treatment of HCV infection in Poland at the beginning of the interferon-free era-the EpiTer-2 study. *J Viral Hepat* 2018; 25: 661–9.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017; 66: 153–94.
- Juszczak J. Hepatitis C, patogenez i terapia. Termedia, Poznań 2016.
- Jaroszewicz J, Flisiak-Jackiewicz M, Lebensztejn D, Flisiak R. Current drugs in early development for treating hepatitis C virus-related hepatic fibrosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2015; 24: 1229–39.
- Basu P, Niraj JS, Nimy J, et al. Sofosbuvir and ledipasvir versus sofosbuvir and simeprevir combination therapy in the management of acute hepatitis C: A randomized open label prospective clinical pilot study. SLAM C study. Interim data. *AASLD Nov 15, 2015; 110318, ID: 1074.*
- www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri.
- Łucejko M, Flisiak R. Quantitative measurement of HCV core antigen for management of interferon-free therapy in HCV-infected patients. *Antivir Ther* 2018; 23: 149–56.
- Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children. a position paper by the hepatology committee of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66: 505–15.
- HCV in Children. HCV Guidance: Recommendations for testing, managing, and treating Hepatitis C. www.hcvguidelines.org/last update 2017, September 21.
- Gheorghe L, et al. Alpha fetoprotein – a useful for follow-up of interferon-free treated cirrhotic patients with de novo hepatocellular carcinoma after SVR. *EASL HCC Summit, Geneva, 2–5 February 2017. P12.09.*
- Castano A, et al. Alpha fetoprotein (AFP) levels before and after sustained virological response with direct-acting antivirals (DAAs) in patients with liver cirrhosis due to hepatitis C virus (HCV). *EASL HCC Summit, Geneva, 2–5 February 2017. P13.04–Y1.*
- Wasiak D, Małkowski P. Wytyczne leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC). *Med Sci Mon Rev Hepatology* 2013; 13: 112–5.
- Reig M, Mariño Z, Perelló C, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016; 65: 719–26.
- Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S, et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *J Med Virol* 2017; 89: 476–83.
- ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *J Hepatol* 2016; 65: 34–740.
- Nault JC, Colombo M. Hepatocellular carcinoma and direct acting antiviral treatments: Controversy after revolution. *J Hepatol* 2016; 65: 741–7.

22. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016; 65: 727-33.
23. Cavaletto L, et al. Comparison between de-novo occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) after direct-acting antivirals (DAAs) in cirrhotic patients with hepatitis C: A real-life cohort study. *EASL HCC Summit, Geneva, 2-5 February 2017*. PIO.05.
24. Kolly P, et al. Hepatocellular carcinoma after direct antiviral agent treatment: A European Multicenter study. *EASL HCC Summit, Geneva, 2-5 February 2017*. PII.09-YI.
25. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus: a review of cases reported to the U.S. Food and Drug administration adverse event reporting system. *Ann Intern Med* 2017; 166: 792-8.
26. Ende AR, Kim NH, Yeh MM, et al. Fulminant hepatitis B reactivation leading to liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C treated with simeprevir and sofosbuvir: a case report. *J Med Case Rep* 2015; 9: 164.
27. Yanny BT, Latt NL, Saab S, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation among patients treated with ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52: 908-12.
28. Mücke MM, Backus LI, Mücke VT, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 172-80.
29. Sulkowski MS, Chuang WL, Kao JH, et al. No evidence of reactivation of hepatitis B virus among patients treated with ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 1202-4.
30. Gadiparthi C, Cholankeril G, Perumpail BJ, et al. Use of direct-acting antiviral agents in hepatitis C virus-infected liver transplant candidates. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 315-22.
31. Badri P, Dutta S, Coakley E. Pharmacokinetics and dose recommendations for cyclosporine and tacrolimus when coadministered with ABT-450, ombitasvir, and dasabuvir. *Am J Transplant* 2015; 15: 1313-22.
32. www.hep-druginteractions.org.
33. Tronina O, Durlik M, Wawrzynowicz-Syczewska M, et al. Real-World safety and efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+/Dasabuvir±Ribavirin (OBV/PTV/r/+/DSV±RBV) therapy in recurrent hepatitis C virus (HCV) genotype 1 infection post-liver transplant: AMBER-CEE Study. *Ann Transplant* 2017; 22: 199-207.
34. Maviret, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
35. Epclusa, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
36. Viekirax, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
37. Exviera, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
38. Harvoni, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
39. Daklinza, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
40. Sovaldi, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
41. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, et al. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir+ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 946-56.
42. Flisiak R, Flisiak-Jackiewicz M. Ombitasvir and paritaprevir boosted with ritonavir and combined with dasabuvir for chronic hepatitis C. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 559-67.
43. Flisiak R, Łucejko M, Mazur W, et al. Effectiveness and safety of ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin in the treatment of HCV infection: The real-world HARVEST study. *Adv Med Sci* 2017; 62: 387-92.
44. Calleja JL, Crespo J, Rincón D, et al. Spanish Group for the Study of the Use of Direct-acting Drugs Hepatitis C Collaborating Group. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol* 2017; 66: 1138-48.
45. Vosevi, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
46. Zepatier, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
47. Halota W, Flisiak R, Juszczak J, et al. Recommendations for the treatment of hepatitis C in 2017. *Clin Exp Hepatol* 2017; 3: 47-55.
48. Zarebska-Michaluk D, Flisiak R, Jaroszewicz J, et al. Is interferon-based treatment of viral hepatitis C genotype 3 infection still of value in the era of direct-acting antivirals? *J Interferon Cytokine Res* 2018; 38: 93-100.
49. Cornberg M, Petersen J, Schober A, et al. Real-world use, effectiveness and safety of anti-viral treatment in chronic hepatitis C genotype 3 infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 688-700.
50. Wyles D, Weiland O, Yao B, et al. Retreatment of hepatitis C infection in patients who failed Glecaprevir/Pibrentasvir (Maggellan-3). *CROI* 2018.

PRACA POGLĄDOWA

Wirusowe zapalenie wątroby typu A u dzieci

Hepatitis A in children

Małgorzata Pawłowska

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarski,
Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika
w Toruniu

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

STRESZCZENIE

Liczba zgłaszanych przypadków wirusowego zapalenia wątroby typu A (WZW A) w krajach Unii Europejskiej (UE) w ostatnich 30 latach systematycznie się zmniejszała. W latach 2013–2014 odnotowano epidemię WZW A obejmującą ponad 1500 przypadków związaną ze spożyciem mrożonych owoców miękkich. W latach 2016–2017 w 16 krajach UE zarejestrowano ponad 3000 przypadków WZW A, z czego większość dotyczyła homoseksualnych mężczyzn (*men who have sex with men* – MSM). Wirusowe zapalenie wątroby typu A to z zasady samoograniczająca się choroba, kończąca się całkowitym wyzdrowieniem. Zagrożające życiu powikłanie w postaci piorunującego zapalenia wątroby dotyczy mniej niż 1% pacjentów. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) rekomenduje powszechne szczepienia ochronne małych dzieci w regionach o pośredniej endemiczności oraz szczepienia w grupach ryzyka w krajach o niskiej i bardzo niskiej endemiczności. Podanie szczepionki przeciw WZW A w ramach profilaktyki poekspozycyjnej w okresie do 2 tygodni po ekspozycji skutecznie zapobiega wystąpieniu choroby, dlatego jest rekomendowane u wszystkich osób powyżej 12. miesiąca życia. Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ACIP) zaleca podanie szczepionki przeciw WZW A niemowlętom w wieku 6–11 miesięcy podróżującym w obszary, w których zalecane jest uodpornienie przeciw tej chorobie.

SŁOWA KLUCZOWE: wirusowe zapalenie wątroby typu A, epidemiologia, przebieg kliniczny, profilaktyka.

ABSTRACT

Hepatitis A notification rates in European Union and European Economic Area (EU/EEA) have been steadily decreasing for the last three decades. In 2013–2014 a large hepatitis A virus (HAV) outbreak caused more than 1500 cases, connected with mixed frozen berries as the source of infection was observed. In the period 2016–2017, more than 3000 confirmed HAV cases have been reported in 16 EU countries. Most of the cases have been reported among men who have sex with men (MSM). Although HAV infection is usually self-limiting with complete recovery within 2 months of the onset of symptoms, it can still cause considerable morbidity and mortality. The mortality rate is 0.2% and the life threatening complication is fulminant hepatic failure (FHF), which occurs in less than 1% of cases. The World Health Organization (WHO) recommends childhood universal immunization in intermediate endemicity countries and targeted immunization of high risk groups in low and very low endemicity countries. Post exposure prophylaxis with HepA vaccine or immune globulin effectively prevents infection with HAV when administered within 2 weeks of exposure. Current recommendations include that HepA vaccine should be administered to all persons aged ≥ 12 months for postexposure prophylaxis (PEP). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) also recommended that HepA vaccine be administered to infants aged 6–11 months traveling outside the United States when protection against HAV is recommended.

KEY WORDS: hepatitis A, epidemiology, clinical course, prophylaxis.

EPIDEMIOLOGIA

Według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) w 2005 r. na świecie zarejestrowano 126 milionów przypadków wirusowego zapalenia wątroby typu A (WZW A). Wysokie ryzyko zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu A (*hepatitis A virus* – HAV) dotyczy środowisk o złych warunkach sanitarnych, nieprawidłowych praktykach higienicznych oraz pozbawionych dostępu do czystej wody. Do innych czynników ryzyka WZW A należą przyjmowanie środków psychoaktywnych drogą dożylną oraz ryzykowne zachowania seksualne, w tym szczególnie mężczyźni uprawiających seks z mężczyznami (*men who have sex with men* – MSM) [1].

Częstość występowania WZW A na świecie jest zróżnicowana geograficznie, przechorowanie zapewnia odporność do końca życia, dlatego endemiczność zakażenia ma ścisły związek z uodpornieniem populacji. W krajach o wysokiej endemiczności (Afryka Subsaharyjska, Azja Południowo-Wschodnia) najczęściej chorują małe dzieci, a ponad 90% populacji do 10. roku życia posiada w surowicy przeciwciała anty-HAV. Na terenach o endemiczności pośredniej (Europa Południowa i Wschodnia, Chiny, Ameryka Łacińska, Bliski Wschód, Rosja, Ameryka Południowa) 50% populacji nabywa przeciwciała anty-HAV do 15. roku życia, o endemiczności niskiej – do 30. roku życia, natomiast w krajach o bardzo niskiej endemiczności (Europa Zachodnia i Północna, Australia, Japonia, Kanada, USA) przeciwciała anty-HAV posiada mniej niż 50% populacji do 30. roku życia.

W regionie europejskim rozprzestrzenianie się HAV istotnie zmniejszyło się w ciągu ostatnich 30 lat w związku ze znaczną poprawą warunków higieniczno-sanitarnych, socjoekonomicznych, edukacją w zakresie higieny żywienia i żywności, wprowadzeniem nadzoru nad produkcją i przechowywaniem żywności oraz wprowadzeniem szczepień ochronnych przeciw WZW A. Ogólną zapadalność na kontynencie do 2011 r. szacowano średnio na 2,5/100 000 z zaznaczonymi różnicami w poszczególnych krajach: najniższa w krajach Europy Północnej, najwyższa w krajach Europy Wschodniej. W 2015 r. pięć państw europejskich: Bułgaria, Czechy, Węgry, Rumunia i Słowacja, raportowało zapadalność przekraczającą 5/100 000 [2].

W latach 2009–2015 w 13 krajach europejskich zarejestrowano 18 839 potwierdzonych przypadków WZW A, z czego 5233 (27,8%) były związane z podróżami. Wśród przypadków WZW A związanych z podróżami ok. 40% dotyczyło dzieci poniżej 15 lat, a większość z nich zarejestrowano od sierpnia do października. Miejscami docelowymi podróży były kraje o wysokiej i pośredniej endemiczności WZW A: Afga-

nistan, Etiopia, Irak i Pakistan oraz Rumunia, Bułgaria i Włochy. Badania przeprowadzone w Szwecji wykazały, że najwyższe ryzyko WZW A dotyczyło małych dzieci odwiedzających krewnych w Afryce, na Bliskim Wschodzie i w Indiach [3].

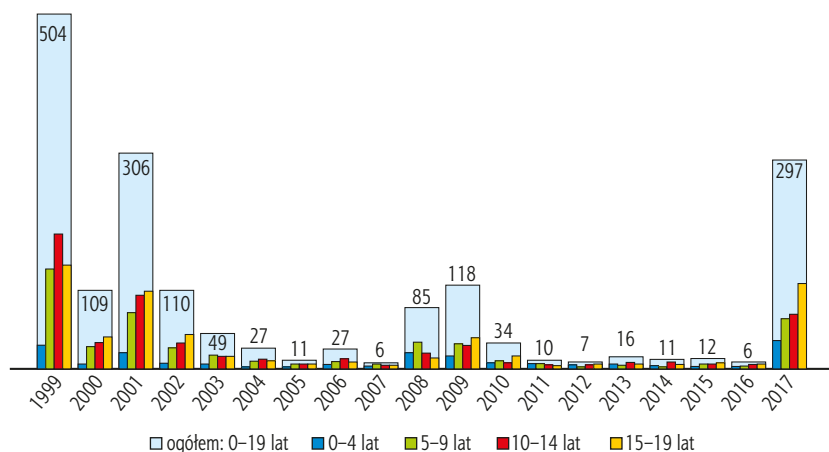
W latach 2013–2014 w Europie wystąpiła epidemia WZW A obejmująca ponad 1500 zachorowań na terenie 13 państw. Najwięcej przypadków odnotowano we Włoszech, a źródłem zakażenia były mrożone owoce miękkie pochodzące głównie z Polski i Bułgarii [4].

W 2016 r. opisano ognisko WZW A u 17 dzieci ze szkoły podstawowej i gimnazjum w południowej Walii (obszarze o bardzo niskiej endemiczności). Wszystkie zachorowania dotyczyły dzieci poniżej 16. roku życia – do zakażenia 10 dzieci doszło drogą kontaktów z zakażonymi w szkole, 7 dzieci drogą kontaktu domowego. U żadnego dziecka nie odnotowano podróży w wywiadzie [5].

W latach 2016–2017 w 16 krajach Europy zgłoszono ponad 3000 zachorowań na WZW A, w większości dotyczących homoseksualnych mężczyzn (MSM) [2].

W Stanach Zjednoczonych, pomimo znacznego obniżenia zapadalności na WZW A po wprowadzeniu szczepień ochronnych, w latach 2016–2017 wystąpiły epidemie wyrównawcze. W ich przebiegu wielu pacjentów wymagało hospitalizacji, zarejestrowano również zgony. W efekcie wznowiono procedury identyfikacji i postępowania z pacjentami zgłaszającymi się na oddziały ratunkowe po ekspozycji na zakażenie HAV, z objawami WZW A lub z powodu ryzyka tego zakażenia. Szczególną uwagę zwrócono na bezobjawowy przebieg zakażenia HAV oraz postępowanie u osób mających potencjalny kontakt z HAV w zakresie przestrzegania higieny osobistej, odsunięcia od przygotowywania żywności oraz kontaktów z osobami wrażliwymi na zakażenie, jak również profilaktykę poksepizycyjną i zasady raportowania wszystkich przypadków podejrzanych i potwierdzonych [6].

Dogru i wsp. analizowali epidemiologię WZW A u dzieci tureckich w latach 2001–2011 w grupach wiekowych 0–4, 5–9 i 10–14 lat. Na podstawie badań wykazali, że najwięcej zachorowań zarejestrowano w roku 2001 oraz w latach 2005–2007. Większość zachorowań występowała w południowo-wschodniej Turcji. Zachorowalność wśród dzieci poniżej 5. roku życia była istotnie niższa niż w pozostałych grupach wiekowych, najwyższą stwierdzono w grupie wiekowej 5–9 lat [7]. Badania molekularne określające genotypy HAV u dzieci z WZW A w Turcji wykazały, że najczęstszym genotypem HAV był genotyp IB. Wykryto jednak także zakażenia genotypami IA i IIIA, przy czym zakażenia genotypem IIIA dotyczyły dzieci, które podróżowały do Afganistanu [8].



RYCINA 1. Wirusowe zapalenie wątroby typu A u dzieci w latach 1999–2017 (dane Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny)

Polska do 1977 r. była krajem o wysokiej endemiczności HAV. Najwyższa zachorowalność na WZW A dotyczyła dzieci poniżej 8. roku życia, liczba rejestrowanych przypadków wynosiła 50–85 tys. rocznie, a odporność wśród dorosłych szacowano na 90%. W latach 1978–1996 (endemiczność pośrednia) zachorowania występowały głównie u dzieci w wieku 10–14 lat, małe dzieci były nieuodpornione, pojawiały się epidemie wyrównawcze. W latach 1997–2002 (endemiczność niska) szczyt zachorowań odnotowano w starszych grupach wiekowych – powyżej 25. roku życia, a szacowane uodpornienie populacji powyżej 50 lat wynosiło 70%. Od roku 2002 (endemiczność bardzo niska) rejestrowano w Polsce sporadyczne zachorowania na WZW A, głównie przywlekane z terenów o wysokiej i pośredniej endemiczności. W 2015 r. odnotowano 12 przypadków WZW A u dzieci: 4 w grupie wiekowej 10–14 lat, 3 w grupie wiekowej 10–14 lat i 5 w grupie wiekowej 15–19 lat, w 2016 r. 6 przypadków: jeden w grupie 5–9 lat, 2 w grupie 10–14 lat i 3 w grupie 15–19 lat. Wśród tych osób jeden 17-latek deklarował przynależność do MSM, nie podróżował za granicę [9]. W 2017 r. w Polsce zgłoszono 297 przypadków WZW A u dzieci – 37 w grupie 0–4 lata, 68 w grupie 5–9 lat, 74 w grupie 10–14 lat i 118 w grupie 15–19 lat. Przypadki WZW A u dzieci zarejestrowane w latach 1999–2017 przedstawiono na rycinie 1.

Wirusowe zapalenie wątroby typu A u dzieci przebiega łagodnie. Zdarzają się przebiegi bezobjawowe, rozpoznawane na podstawie obecności przeciwciał anti-HAV po kontakcie z osobą chorą na WZW A. U dzieci poniżej 5. roku życia ponad 80% przypadków WZW A przebiega bez żółtaczki, objawowe zakażenie HAV występuje u ok. 30% dzieci poniżej 6. roku życia. U dzieci starszych do objawów choroby należą głównie objawy ze strony układu pokarmowego: bóle brzucha, brak apetytu, nudności, wymioty, luźne stol-

ce oraz gorączka. Po kilku dniach dołączają się ciemny mocz, zażółcenie skóry, twardówek i błon śluzowych. W przebiegu WZW A u dzieci, podobnie jak u dorosłych, obserwuje się postaci cholestatyczne, także nawrotowe. Ostra niewydolność wątroby występuje sporadycznie, najczęściej u dzieci z współistniejącą przewlekłą chorobą wątroby.

Kumar i wsp. analizowali przebieg kliniczny i powikłania WZW A w grupie 78 dzieci w wieku 5–10 lat hospitalizowanych na oddziale dziecięcym szpitala w Karnataka w Indiach. U wszystkich dzieci w chwili przyjęcia do szpitala występowała żółtaczka oraz powiększenie wątroby, u 82% gorączka. U większości w wywiadzie stwierdzano wymioty, bóle brzucha i ściemnienie moczu, w badaniach laboratoryjnych odnotowano ponad 5-krotny wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST), u kilkunastu wydłużenie INR i APTT oraz obniżenie liczby płytek krwi. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzano wodobrzusze u 44% dzieci, a pogrubienie ściany pęcherzyka żółciowego u 41% dzieci. U 11 dzieci zaobserwowano wysięki do opłucnej. W badanej grupie były pojedyncze przypadki ostrej niewydolności nerek, ostrego zapalenia trzustki, ostrego zapalenia kłębków nerkowych oraz jeden zgon w przebiegu piorunującego zapalenia wątroby. W zdecydowanej większości dzieci całkowicie powróciły do zdrowia w ciągu 2 miesięcy, u 2 dzieci wystąpiła przedłużająca się cholestaza [10].

Według szacunków amerykańskich zakażenie WZW A odpowiada za 1% przypadków ostrej niewydolności wątroby u dzieci, natomiast w krajach o wysokiej endemiczności HAV ryzyko ostrej niewydolności wątroby w przebiegu WZW A u dzieci jest wyższe. Do grupy zwiększonego ryzyka należą dzieci obciążone innymi przewlekłymi chorobami wątroby, w tym z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B i/lub typu C.

Franczak i wsp. opisały rodzinne ognisko postaci cholestatycznej WZW A u rodziców i jednego dziecka. Do zakażenia matki i dziecka doszło drogą kontaktu domowego. Podanie szczepionki przeciw WZW A kolejnym dzieciom w wieku 15 i 17 lat zapobiegło wystąpieniu choroby [11].

PROFILAKTYKA

W 1992 r. wprowadzono pierwszą szczepionkę przeciw WZW A. Pierwszym państwem, które wprowadziło powszechne szczepienia przeciw WZW A u dzieci w 18. miesiącu życia, był Izrael, kolejne to Argentyna, Brazylia, Chiny, Grecja, Panama, Stany Zjednoczone i Urugwaj. W niektórych krajach szczepieniami objęto dzieci zamieszkujące określone regiony: Mińsk na Białorusi, Quebec w Kanadzie, Puglia we Włoszech i Katalonia w Hiszpanii. W krajach o pośredniej endemiczności po wprowadzeniu powszechnych szczepień przeciw WZW A u dzieci w 2. roku życia uzyskano zmniejszenie częstości WZW A we wszystkich grupach wiekowych (szczepionych i nieszczepionych) – o 88% w Argentynie, powyżej 95% w Izraelu, 93% w Panamie i 96% w Urugwaju [1].

W celu oceny efektywności oraz wpływu na populację szczepień przeciw WZW A w Stanach Zjednoczonych zastosowano model uwzględniający transmisję WZW A w zależności od wieku do porównania dwóch systemów szczepień przeciw WZW A dzieci w wieku 12–18 miesięcy:

- 1) powszechnych szczepień rekomendowanych przez amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (*Advisory Committee on Immunization Practices* – ACIP) w 2006 r.,
- 2) wcześniej stosowanych rutynowych szczepień dzieci mieszkających w stanach o wysokiej zapadalności na WZW A.

W modelu uwzględniono sytuację epidemiologiczną dotyczącą WZW A w latach 1980–1995 oraz aktualną. Wykazano, że powszechne rutynowe szczepienia ochronne przeciw WZW A zapobiegły wystąpieniu 259 776 dodatkowych zakażeń, 167 094 wizyt pacjentów, 4781 hospitalizacji i 228 zgonów rocznie w porównaniu ze szczepieniami w wybranych stanach USA, które zapobiegły odpowiednio: 94 957 zakażeniom, 46 179 wizytom, 1286 hospitalizacjom oraz 15 zgonom rocznie. Potwierdzono, że powszechne szczepienia dzieci przeciw WZW A prowadzą do znacznego zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności z powodu tej choroby i są bardziej efektywne kosztowo niż szczepienia w wybranych stanach [12].

W Polsce szczepienie przeciw WZW A jest zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych (PSO) zaleca-

ne dzieciom w wieku przedszkolnym, szkolnym oraz młodzieży, które nie chorowały na WZW.

Szczepionkę przeciw WZW A stosuje się w schemacie 0–6 miesięcy. Potwierdzono przynajmniej 20-letnie utrzymywanie się miana ochronnego anty-HAV powyżej 15 mIU/ml.

Skuteczność i trwałość odpowiedzi poszczepiennej są wysokie. Potwierdzono zasadność szczepienia przeciw WZW A w ramach profilaktyki poekspozycyjnej.

W profilaktyce poekspozycyjnej zgodnie z rekomendacjami ACIP z 2018 r. zaleca się podanie szczepionki przeciw WZW A wszystkim osobom mającym kontakt w wieku powyżej 1. roku życia w okresie do 2 tygodni od ekspozycji. Pacjentom powyżej 40 lat można dodatkowo podać immunoglobulinę w dawce 0,1 ml/kg m.c. w zależności od oceny ryzyka. Zastosowanie szczepionki przeciw WZW A w profilaktyce poekspozycyjnej przewyższa podawanie immunoglobulin z uwagi na wywołanie aktywnej odporności, dłuższy czas ochrony, łatwość podawania oraz większą akceptowalność i dostępność.

W profilaktyce preekspozycyjnej ACIP rekomenduje szczepionkę przeciw WZW A także niemowlętom w wieku 6–11 miesięcy wyjeżdżającym do krajów o wysokiej lub pośredniej endemiczności WZW A, gdy zalecana jest ochrona przed HAV. Dawka podawana niemowlętom w wieku 6–11 miesięcy w związku z podróżą nie powinna być wliczana do rutynowej serii dwóch dawek [13].

PIŚMIENNICTWO

1. Stuurman AL, Marano C, Bunge EM. Impact of universal mass vaccination with monovalent inactivated hepatitis A vaccines – a systematic review. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13: 724–36.
2. Tavošchi L, Severi E, Carillo Santistev P. Hepatitis A in the EU/EEA: The case for scaling up prevention. *Vaccine* 2018; 36: 2501–3.
3. Beauté J, Westrell T, Schmid D, et al. Travel-associated hepatitis A in Europe, 2009 to 2015. *Euro Surveill* 2018; 23. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.22.1700583
4. Severi E, Verhoef L, Thornton L, et al. Large and prolonged food-borne multistate hepatitis A outbreak in Europe associated with consumption of frozen berries, 2013 to 2014. *Euro Surveill* 2015; 20: 21192.
5. Vaz J, Floyd C, Mason B. Control of a community outbreak of hepatitis A in an area of low endemicity, Wales, 2016. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 10: 2352–6.
6. Koenig KL, Shastry S, Burns MJ. Hepatitis A virus: essential knowledge and a novel identify-isolate-inform tool for frontline healthcare providers. *West J Emerg Med* 2017; 18: 1000–7.
7. Dogru AO, David RM, Ulugtekin N, et al. GIS based spatial pattern analysis: children with hepatitis A in Turkey. *Environ Res* 2017; 156: 349–57.
8. Yilmaz H, Karakullukcu A, Turan N, et al. Genotypes of hepatitis A virus in Turkey: first report and clinical profile of children infected with sub-genotypes IA and IIIA. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 561.

9. Polański P, Sadkowska-Todys M. Wirusowe zapalenie wątroby typu A w Polsce w 2016 roku. *Przegl Epidemiol* 2018; 72: 433-9.
10. Kumar KJ, Kumar HC, Manjunath VG, et al. Hepatitis A in children – clinical course, complications and laboratory profile. *Indian J Pediatr* 2014; 81: 15-9.
11. Franczak J, Sobolewska-Pilarczyk M, Pawłowska M. Rodzinne ognisko postaci cholestatycznej wirusowego zapalenia wątroby typu A. *Standardy Medyczne Pediatria* 2017; 14: 833-7.
12. Dhankhar P, Nwankwo C, Pillsbury M, et al. Public health impact and cost-effectiveness of hepatitis A vaccination in the United States: a disease transmission dynamic modeling approach. *Value Health* 2015; 18: 358-67.
13. Nelson NP, Link-Gelles R, Hofmeister MG, et al. Update: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Hepatitis A Vaccine for Postexposure Prophylaxis and for Preexposure Prophylaxis for International Travel. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 1216-20.

PRACA POGLĄDOWA

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B – czy zawsze terapia dożywotnia?

Chronic hepatitis B – always lifelong therapy?

Dorota Zarębska-Michaluk, Paweł Pabjan

Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

ADRES DO KORESPONDENCJI: Dorota Zarębska-Michaluk, Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, ul. Radiowa 7, 25-317 Kielce, e-mail: dorota1010@tlen.pl

STRESZCZENIE

Długoterminowa terapia analogami nukleoz(t)ydowymi stanowi obecnie podstawę leczenia chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, ponieważ prowadzi do trwałej supresji replikacji wirusa i zmniejsza ryzyko wystąpienia najcięższych powikłań choroby – marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Terapię analogami można zakończyć u chorych, u których nastąpiła utrata antygenu HBs, jednak wciąż trwają rozważania, czy i pod jakimi warunkami możliwe jest przerwanie leczenia u pacjentów, u których antygen HBs jest nadal obecny. Argumentami przemawiającymi za przerwaniem terapii analogami są: obniżenie kosztów leczenia, zmniejszenie ryzyka rozwoju długoterminowych działań niepożądanych terapii, zwłaszcza u osób starszych z chorobami współistniejącymi oraz pacjentów z zakażeniem HIV, umożliwienie prokreacji osobom młodym, ryzyko obniżenia adherencji podczas długotrwałej terapii oraz szansa na uzyskanie seroklirensu antygenu HBs. Argumentami przeciw przerwaniu terapii są ryzyko nawrotu wirusologicznego, biochemicznego i klinicznego z wystąpieniem dekompensacji czynności wątroby oraz konieczność ponownego włączenia terapii analogami.

SŁOWA KLUCZOWE: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B, terapia przeciwwirusowa, analogi nukleoz(t)ydowe.

ABSTRACT

Long-term therapy with nucleos(t)ide analogues is a corner stone of chronic hepatitis B management due to effective control of chronic hepatitis B (HBV) replication and favourable safety profile. It reduces risk of liver related complications such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The accepted endpoint for treatment discontinuation is hepatitis B antigen seroclearance but whether analogue therapy can safely be stopped before HBsAg loss is a subject of debate. The arguments for therapy cessation are: cost reduction, safety issues in the elderly, in patients with co-morbidities and HIV coinfection, procreation plans in young patients, risk of poor adherence over time, and chance for HBsAg seroclearance. The arguments against treatment discontinuation are: high probability of virological relapse, biochemical and clinical rebound with risk of hepatic decompensation and the frequent need for retreatment.

KEY WORDS: chronic hepatitis B, antiviral therapy, nucleos(t)ide analogues.

WSTĘP

Mimo dostępności wysoce skutecznej szczepionki przeciwko zakażeniu wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) przewlekłe zakażenie HBV nadal stanowi olbrzymi problem zdrowotny w skali globalnej. Według aktualnych szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) ok. 250 milionów ludzi na świecie jest przewle-

kle zakażonych, a ponad dwa miliardy osób ma cechy przebytego zakażenia HBV. Z powodu najcięższych powikłań choroby, czyli marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego, rocznie umiera blisko milion pacjentów [1]. Głównym celem klinicznym terapii osób z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B (PZWB) jest wydłużenie życia i poprawa jego komfortu poprzez zahamowanie postępu choroby i zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań. Koniecznym warunkiem jest

uzyskanie długotrwałej supresji kwasu deoksyrybonukleinowego wirusa HBV (HBV DNA), czemu z reguły towarzyszy normalizacja aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), regresja zmian histologicznych w wątrobie oraz utrata HBeAg z wytworzeniem przeciwciał anti-HBe u chorych z obecnością antygenu „e” wirusa HBV (HBeAg). Wszystkie obowiązujące rekomendacje wskazują na to, że niezależnie od wyjściowego statusu antygenu HBe optymalnym punktem końcowym terapii jest serokonwersja antygenu powierzchniowego wirusa HBV (HBsAg) z wytworzeniem przeciwciał anti-HBs. Cel ten jest jednak bardzo rzadko osiągnięty przy zastosowaniu dostępnych leków [1, 2].

Obecnie w terapii chorych z PZWB wykorzystywane są dwa rodzaje leków o różnym mechanizmie działania: immunomodulatory (interferony – IFN) i leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, blokujące polimerazę HBV DNA (analogi nukleoz(t)ydowe – AN). Spośród interferonów zalecany jest pegylowany IFN- α 2a (pegIFN- α 2a) ze względu na największą skuteczność i częstość podawania raz w tygodniu. Terapię pegylowanym IFN skutkuje relatywnie wysokim odsetkiem serokonwersji w układzie HBe, nie wywołuje lekooporności i ma ograniczony czas trwania, jednak częste działania niepożądane, iniekcyjna forma leku oraz liczne przeciwwskazania ograniczają jego stosowanie.

Mocną stroną drugiej grupy leków – analogów nukleoz(t)ydowych, szeroko wykorzystywanych w terapii chorych z PZWB, jest silne działanie przeciwwirusowe, doustna forma podania i dobry profil bezpieczeństwa, pozwalający na ich stosowanie u chorych z marskością, w tym zdekompensowaną, oraz po przeszczepieniu wątroby. Działania niepożądane są nieliczne, a najpoważniejszym z nich jest nefrotoksyczność, zwłaszcza u pacjentów z wyjściowo upośledzoną czynnością nerek, oraz niekorzystny wpływ na kości (osteomalacja i osteoporoza). Do minusów stosowania AN zalicza się niski wskaźnik serokonwersji w układzie HBs i HBe, ryzyko powstania oporności i nieokreślony czas trwania leczenia. Spośród zarejestrowanych AN jako pierwszoliniowa terapia zalecane są entekawir (ETV), dizoproksyl tenofoviru (TDF) oraz alafenamid tenofoviru (TAF) ze względu na największą siłę działania przeciwwirusowego i najwyższą barierę genetyczną oporności, podczas gdy pozostałe preparaty (lamiwudyna – LMV, adefowir – ADV, telbivudyna – LdT) stanowią opcję suboptymalną z uwagi na duże ryzyko oporności i mniejszą siłę działania przeciwwirusowego [2].

Badania kliniczne i obserwacje w codziennej praktyce dowodzą, że eliminacja antygenu HBs z wytworzeniem przeciwciał anti-HBs jest niezmiernie rzadkim zjawiskiem podczas terapii AN. U chorych z ujemnym antygenem HBe szansa na utratę antygenu HBs wynosi poniżej 1–2% w ciągu 5–8 lat terapii. Mimo że AN

zapewniają skuteczną kontrolę replikacji HBV, to nie eliminują transkrypcyjnego, częściowo dwuniciowego kolistego DNA (cccDNA) ani wirusowego DNA zintegrowanego z genomem hepatocytów, dlatego leczenie z ich zastosowaniem trwa praktycznie do końca życia pacjenta [2, 3].

Możliwość zakończenia terapii AN wiąże się ze zmniejszeniem nakładów finansowych na leczenie, szczególnie w krajach o wysokiej endemiczności zakażeń HBV, zapobieganiem długoterminowym efektom ubocznym terapii, zwłaszcza u osób starszych z chorobami współistniejącymi oraz pacjentów z zakażeniem HIV, a także z umożliwieniem prokreacji osobom młodym. W przypadku długotrwałej, wieloletniej terapii nie bez znaczenia jest zagadnienie przestrzegania zaleceń przez pacjentów (*adherence*) [4].

MOŻLIWOŚĆ ZAKOŃCZENIA TERAPII ANALOGAMI NUKLEOZ(T)YDOWYMI WEDŁUG AKTUALNYCH REKOMENDACJI

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami *European Association for the Study of the Liver* (EASL) z 2017 r., niezależnie od statusu antygenu HBe, terapia analogami może być zakończona po uzyskaniu zaniku antygenu HBs bez wytworzenia lub z wytworzeniem przeciwciał anti-HBs. U pacjentów HBe-ujemnych bez marskości wątroby można również rozważyć przerwanie leczenia po osiągnięciu trwałej, czyli co najmniej 3-letniej, supresji wirerii HBV DNA, jednak po zakończeniu terapii konieczne jest ścisłe monitorowanie pod kątem nawrotu wirusologicznego. U pacjentów HBe-dodatnich bez marskości wątroby dopuszcza się możliwość zakończenia terapii analogami po eliminacji antygenu HBe i wytworzeniu przeciwciał anti-HBe przy ujemnym HBV DNA przez co najmniej 12 miesięcy po uzyskaniu serokonwersji. Po zakończeniu terapii konieczne jest dalsze monitorowanie pacjentów [5].

Według obowiązujących rekomendacji *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) z 2018 r. u pacjentów HBe-ujemnych można rozważyć przerwanie terapii po utracie antygenu HBs. W przypadku utrzymującego się antygenu HBs, zwłaszcza u pacjentów z marskością wątroby, przerwanie terapii AN nie jest rekomendowane ze względu na możliwość dekompensacji czynności wątroby i związane z tym ryzyko zgonu. Po zaprzestaniu terapii konieczne jest monitorowanie chorych co 3 miesiące przez co najmniej rok pod kątem nawrotu wirerii, wzrostu aktywności ALT oraz dekompensacji. W przypadku pacjentów HBeAg-dodatnich można rozważyć zakończenie terapii AN po utracie antygenu HBs bez wytworzenia lub z wytworzeniem przeciwciał anti-HBs. Dopuszcza się również możliwość zakończenia terapii u pacjen-

tów bez marskości wątroby po co najmniej 12 miesiącach od uzyskania serokonwersji w układzie HBe, pod warunkiem niewykrywalnego HBV DNA z trwale prawidłową aktywnością ALT. Po zaprzestaniu terapii zaleca się monitorowanie chorych co 3 miesiące przez co najmniej rok pod kątem nawrotu wirerii, serorewersji, wzrostu aktywności ALT oraz dekompensacji. U chorych z marskością wątroby i dodatnim antygenem HBe na początku terapii rekomendowane jest kontynuowanie leczenia AN, nawet po uzyskaniu serokonwersji w układzie HBe, jako postępowanie bezpieczniejsze ze względu na istotne ryzyko dekompensacji czynności wątroby oraz zgonu z tego powodu. Jeśli jednak zostanie podjęta decyzja o przerwaniu leczenia, to monitorowanie powinno być częstsze, czyli co miesiąc przez pierwsze pół roku, a następnie co 3 miesiące przez co najmniej rok. Niezależnie od statusu antygeny HBe decyzja o zakończeniu terapii może być podjęta tylko po dokładnej analizie ryzyka nawrotu wirusologicznego, dekompensacji czynności wątroby, raka wątrobowokomórkowego i zgonu z powodu choroby wątroby, przy uwzględnieniu obciążenia dalszym prowadzeniem terapii, włączając w to nakłady finansowe, *adherence* i potencjalny rozwój oporności, oraz wolę pacjenta i płatnika [6].

Według rekomendacji *Asian Pacific Association for the Study of the Liver* (APASL) z 2016 r. u pacjentów HBe-ujemnych zalecane jest leczenie analogami do momentu utraty antygeny HBs. W takiej sytuacji terapię można przerwać po upływie 12 miesięcy lub jeśli pojawią się przeciwciała anti-HBs. Dopuszcza się również możliwość przerwania leczenia, jeśli w ciągu 2 lat w co najmniej 3 oznaczeniach wykonanych w odstępie 6 miesięcy HBV DNA jest niewykrywalne. Wskazuje się przy tym na rolę stężenia antygeny HBs jako potencjalnego markera przerwania terapii. U chorych, u których w momencie przerwania leczenia stężenie HBsAg wynosi $< 2 \log_{10}$ IU/ml, w porównaniu z chorymi z wartością $> 2 \log_{10}$ IU/ml ryzyko nawrotu w ciągu 1–2 lat po zaprzestaniu leczenia wynosi 15% vs 85%. Według rekomendacji APASL możliwość przerwania stosowania AN dotyczy również HBe-ujemnych chorych z marskością wątroby, pod warunkiem ścisłego monitorowania pod kątem nawrotu wirusologicznego i klinicznego. U pacjentów HBe-dodatnich bez marskości wątroby dopuszcza się przerwanie terapii AN po przynajmniej roku, a najlepiej po upływie 3 lat, od uzyskania serokonwersji w układzie HBe, pod warunkiem niewykrywalności HBV DNA i trwale prawidłowej aktywności ALT przez ten okres. Niezależnie od wyjściowego statusu antygeny HBe po przerwaniu terapii konieczne jest monitorowanie aktywności ALT i wirerii HBV DNA co miesiąc w ciągu pierwszych 3 miesięcy, a następnie co 3–6 miesięcy [7].

Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami Polskiej Grupy Ekspertów HBV (PGE HBV) z 2018 r. terapia AN u pacjentów HBe-ujemnych trwa zwykle nieprzerwanie do końca życia ze względu na to, że w tej grupie chorych jedynym pewnym kryterium skuteczności leczenia jest zanik antygeny HBs z wytworzeniem przeciwciał anti-HBs. U pacjentów HBeAg-dodatnich dopuszcza się możliwość zakończenia terapii AN po utrzymującym się przez 12 miesięcy zaniku antygeny HBe i pojawieniu się przeciwciał anti-HBe z towarzyszącą prawidłową aktywnością aminotransferaz oraz HBV DNA poniżej 2000 IU/ml. Po przerwaniu terapii konieczne jest monitorowanie HBV DNA, HBsAg oraz HBeAg i anti-HBe ze względu na możliwość reserokonwersji [8].

Jak widać, zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami powszechnie dopuszcza się możliwość przerwania terapii AN u chorych HBeAg-dodatnich bez marskości wątroby po uzyskaniu serokonwersji w układzie HBe po co najmniej 12-miesięcznym okresie konsolidacji. Kryteria zakończenia terapii u chorych HBeAg-ujemnych z utrzymującym się antygenem HBs nie są jednoznacznie określone, rekomendacje wskazują tylko na okoliczności, w których taka możliwość istnieje. Pacjenci z ujemnym antygenem HBe na początku leczenia AN stanowią ponad 90% polskich chorych z PZWB. Niełatwą decyzję o ewentualnym przerwaniu terapii podejmuje lekarz indywidualnie u każdego pacjenta po uwzględnieniu argumentów za i przeciw. Za przerwaniem terapii AN przemawiają: zmniejszenie kosztów terapii, zmniejszenie ryzyka rozwoju długoterminowych działań niepożądanych terapii, umożliwienie prokreacji osobom młodym, ryzyko obniżenia *adherencji* podczas długotrwałego leczenia oraz szansa na uzyskanie seroklirensu antygeny HBs. Wśród argumentów przeciwko zakończeniu terapii AN wymienia się ryzyko nawrotu wirusologicznego, biochemicznego i klinicznego z wystąpieniem dekompensacji czynności wątroby oraz konieczność ponownego włączenia terapii przeciwwirusowej [9–12].

RYZYKO I KORZYŚCI ZWIĄZANE Z PRZERWANIEM TERAPII ANALOGAMI NUKLEOZ(T)YDOWYMI U CHORYCH HBEAG-UJEMNYCH

Nawrót wirusologiczny jest stwierdzany u ogromnej większości HBe-ujemnych pacjentów, u których przerwano terapię analogami. Zakres konsekwencji tego zjawiska jest szeroki: od pojawienia się w surowicy HBV DNA w niewielkim stężeniu do klinicznie znaczącego wzrostu aktywności ALT – w tym przypadku do rozważenia jest ponowne włączenie terapii AN. Kwestia bezpieczeństwa przerwania terapii ana-

logami u chorych z ujemnym antygenem HBe przy istotnym ryzyku nawrotu stała się przedmiotem badań prowadzonych w Europie i Azji w ostatnich kilkunastu latach [13–17]. W 2012 r. opublikowano wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego prowadzonego w Atenach w grupie 33 chorych z PZWB i ujemnym antygenem HBe, zakażonych genotypem D wirusa HBV, u których przerwanie terapii adefowirem po 4–5 latach jej trwania było bezpieczne. Chorzy pozostawali w bardzo dobrej kondycji, nie zgłaszali żadnych objawów ubocznych i nie odnotowano żadnego zgonu. W ciągu pierwszych miesięcy od zaprzestania leczenia u wszystkich chorych wystąpił nawrót wirusologiczny, u większości z towarzyszącym nawrotem biochemicznym, ale bez objawów klinicznych, u 15 chorych z tego powodu ponownie włączono terapię analogami. Jednak w dalszej, ponad 5-letniej obserwacji u 18 pacjentów uzyskano trwałą odpowiedź biochemiczną i wirusologiczną, z następczym seroklirensem HBsAg aż u 14 chorych (w tym u 13 bez leczenia), co stanowiło 39% całej grupy. Niskie stężenie antygenu HBs w momencie zakończenia terapii było predyktorem tego zjawiska [13].

W 2017 r. opublikowano wyniki pierwszego kontrolowanego badania z randomizacją dotyczącego przerywania długoterminowej terapii tenofowirem. Prospektywne badanie FINITE prowadzone było w grupie 42 HBe-ujemnych pacjentów niemieckich bez marskości wątroby, leczonych przeciwwirusowo przez ponad 4 lata. Po uzyskaniu trwającej co najmniej 3,5 roku trwałej supresji HBV DNA u połowy przerywano terapię, ale monitorowano parametry biochemiczne i wirusologiczne. Trzynastu chorych (62%), u których zakończono leczenie TDF, pozostało bez terapii do 144. tygodnia obserwacji, a pozostałych 8 pacjentów zakwalifikowano do ponownego włączenia leku z powodu nawrotu wirusologicznego i biochemicznego. U 4 chorych (19%) stwierdzono seroklirense HBsAg w okresie obserwacji po leczeniu, podczas gdy w grupie pacjentów kontynuujących terapię TDF nie odnotowano takiego przypadku. Po przerywaniu leczenia TDF nie obserwowano żadnych niespodziewanych objawów klinicznych [14].

W 2018 r. opublikowano wyniki prospektywnego badania, którego celem była ocena bezpieczeństwa przerywania terapii AN i związanego z tym ryzyka nawrotu choroby. Badaniem objęto 130 chorych HBe-ujemnych bez marskości wątroby z 3 ośrodków (dwa europejskie w Atenach i jeden azjatycki na Tajwanie), leczonych AN, u których zakończono terapię po co najmniej 24 miesiącach niewykrywalnego HBV DNA. Następnie chorzy byli monitorowani przez co najmniej 12 miesięcy lub do powtórnego włączenia leczenia. Terapię AN była ponownie włączana w razie nawrotu

biochemicznego z towarzyszącym nawrotem wirusologicznym definiowanym jako wzrost HBV DNA powyżej 2000 IU/ml. Nawrót wirusologiczny wystąpił u 82% pacjentów po roku i ponad 90% chorych po 2 latach od zaprzestania terapii AN. Nie obserwowano dekompensacji czynności wątroby i nie odnotowano żadnego zgonu. Predyktorami nawrotu w analizie wieloczynnikowej były: genotyp D wirusa HBV, leczenie analogami o niższej sile działania i barierze oporności (lamiwudyna, adefowir, telbivudyna), ponadto częściej obserwowano to zjawisko u chorych leczonych tenofowirem w porównaniu z leczonymi entekawirem. W badaniu nie oceniano stężenia antygenu HBs. Co trzeci chory wymagał ponownego włączenia analogu [15].

Kolejne badanie prospektywne, którego wyniki opublikowano w 2018 r., prowadzone było na Tajwanie i obejmowało dużo liczniejszą grupę 691 chorych HBe-ujemnych/anty-HBe-dodatnich, z których 45% miało rozpoznaną marskość wątroby. Wykazano, że przerwanie leczenia TDF i ETV po uzyskaniu 3-krotnego ujemnego wyniku HBV DNA w odstępach co najmniej 6-miesięcznych skutkowało nawrotem wirusologicznym u 79% i klinicznym u 61% chorych w ciągu 3 lat obserwacji. Z drugiej strony pacjenci z nawrotem choroby pozostawieni bez leczenia mieli kilkakrotnie wyższy odsetek utraty HBs niż chorzy, u których ponownie włączono terapię AN. W tym aspekcie nawrót wirusologiczny po przerywaniu terapii okazał się warunkiem wstępnym uzyskania remisji wirusologicznej z następczym klirensem antygenu HBs, co jest obecnie miarą skuteczności leczenia przeciwwirusowego. Utratę HBsAg stwierdzono u 42 chorych ze skumulowaną częstością 6-letnią na poziomie 9% u chorych z marskością i 16% bez marskości, a predyktorem tego zjawiska było stężenie HBsAg poniżej 100 IU/ml w momencie zakończenia terapii [16]. Częstość ta jest istotnie większa od częstości klirensu HBsAg uzyskiwanego podczas terapii analogami [18]. Zwrócono też uwagę, że ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego w grupie pacjentów z marskością, u których przerywano terapię, było porównywalne z ryzykiem występującym u chorych nadal leczonych, podczas gdy zagrożenie dekompensacją czynności wątroby było wyższe, co stanowi silny argument przeciwko przerywaniu terapii AN u chorych z marskością wątroby.

Bezpieczeństwo oraz konsekwencje biochemiczne, wirusologiczne i kliniczne przerywania terapii tenofowirem były przedmiotem analizy obejmującej chorych z PZWB i dodatnim ($n = 18$) lub ujemnym ($n = 106$) antygenem HBe, leczonych w ramach 2 badań z randomizacją GS-US-174-0102 i GS-US-174-0103, której wyniki ukazały się w 2019 r. W ciągu 24 tygodni monito-

rowania pacjentów po przerwaniu co najmniej 8-letniej terapii TDF u jednej trzeciej chorych zaobserwowano wzrost aktywności ALT 3. i 4. stopnia, a u 5 chorych stwierdzono utratę antygenu HBs [19].

BIOMARKERY W OCENIE TRWAŁOŚCI EFEKTU TERAPII ANALOGAMI NUKLEOZ(T)YDOWYMI

Niezależnie od przyjętej definicji nawrotu (wielokrotność górnej granicy normy aktywności ALT, stężenia bilirubiny, wysokość wirerii HBV DNA) na podstawie analizy danych epidemiologicznych pacjentów oraz informacji dotyczących terapii – długości jej trwania oraz rodzaju stosowanego leku, nie jest możliwe określenie z dużą dokładnością, u kogo nastąpi nawrót po zaprzestaniu terapii AN. Aby zminimalizować ryzyko nawrotu choroby z jego konsekwencjami klinicznymi, w ostatnich latach badano przydatność różnych biomarkerów w przewidywaniu trwałości efektów terapii AN. Należą do nich: ilościowa ocena antygenu HBs, ocena antygenu związanego z antygenem rdzeniowym wirusa HBV (HBcAg) i ocena stężenia pregenomowego kwasu rybonukleinowego wirusa HBV (pgHBV RNA) [20].

Najlepiej dotychczas przebadanym markerem stosowanym do prognozowania trwałości odpowiedzi wirusologicznej i ryzyka nawrotu po przerwaniu terapii analogami jest antygen HBs oceniany ilościowo. Stężenie antygenu HBs w surowicy pośrednio odzwierciedla zawartość aktywnego cccDNA i jest uważane za surogatowy marker liczby zakażonych hepatocytów. Większy spadek stężenia antygenu HBs podczas terapii jest związany z wyższym prawdopodobieństwem klirensu HBsAg. Zmniejszanie się stężenia antygenu HBs w surowicy w trakcie terapii AN jest bardziej widoczne u chorych HBeAg-dodatnich, podczas gdy u pacjentów z ujemnym antygenem HBe nie ulega istotnym zmianom. Przydatność rokownicza stężenia antygenu HBs u chorych HBe-ujemnych wymaga dalszych badań, zwłaszcza w kohortach pacjentów europejskich, ponieważ większość dostępnych doniesień to analizy dotyczące chorych z krajów azjatyckich [17, 21–28].

Antygen związany z białkiem rdzeniowym wirusa HBV (*hepatitis B core related antigen* – HBcAg) obejmuje pomiar 3 białek HBV: HBc, HBe i białka pre-core p22, a jego poziom koreluje z cccDNA zarówno u HBeAg-dodatnich, jak i HBeAg-ujemnych chorych, bardziej z aktywnością transkrypcyjną niż bezwzględną ilością cccDNA w wątrobie. Antygen HBcAg utrzymuje się w surowicy przy niewykrywalnym HBV DNA, nawet po utracie antygenu HBs. Mniejsze stężenie HBcAg w momencie przerwania terapii analogami wiąże się z mniejszym ryzykiem nawrotu [29, 30].

Pregenomowe HBV RNA jest bezpośrednim produktem cccDNA. Jego poziom we krwi obwodowej odzwierciedla aktywność transkrypcyjną cccDNA. Analogi nukleoz(t)ydowe powodują supresję HBV DNA, ale nie wpływają na poziom HBV RNA [31, 32].

Łączna ocena wyżej wymienionych biomarkerów będzie prawdopodobnie przydatna w szacowaniu ryzyka nawrotu po przerwaniu terapii analogami, ale wymaga to dalszych badań, szczególnie w grupie chorych z ujemnym antygenem HBe [33].

PODSUMOWANIE

Długoterminowa terapia AN ze względu na skuteczną supresję replikacji HBV i dobry profil bezpieczeństwa stanowi podstawę leczenia chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, jednak bardzo rzadko prowadzi do klirensu antygenu HBs, który jest uważany obecnie za optymalny końcowy punkt terapii, umożliwiający jej zakończenie. W celu zmniejszenia kosztów leczenia, ograniczenia ryzyka działań niepożądanych, zwłaszcza u osób starszych i z chorobami współistniejącymi, umożliwienia prokreacji osobom młodym oraz zwiększenia szansy na utratę antygenu HBs dopuszcza się możliwość zakończenia terapii AN u niektórych chorych bez marności wątroby. Po zakończeniu leczenia konieczne jest ściśle i długotrwałe monitorowanie pacjentów pod kątem nawrotu choroby, który jest bardzo powszechny i często wymaga ponownego wdrożenia leków przeciw-wirusowych. Ważne jest, aby decyzja o ponownym włączeniu terapii nie została podjęta zbyt wcześnie, co odebrałoby choremu szansę na uzyskanie klirensu HBsAg, ani zbyt późno, co naraziłoby bezpieczeństwo pacjenta. Konieczne są dalsze badania obejmujące duże grupy pacjentów w celu ustalenia wyznaczników bezpiecznego i skutkującego klirensu HBV przerywania terapii analogami u chorych z utrzymującym się antygenem HBs.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottitil S. Chronic hepatitis B infection: a review. JAMA 2018; 319: 1802-13.
2. Suk-Fong Lok A. Hepatitis B treatment: what we know now and what remains to be researched. Hepatol Commun 2018; 3: 8-19.
3. Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. Optimal management of hepatitis B virus infection. EASL Special conference. J Hepatol 2015; 63: 1238-53.
4. Kho-Herman SG, Chan HL. Stopping nucleos(t)ide analog treatment in chronic hepatitis B – who and when? Liver Res 2017; 1: 135-9.

5. European Association for the Study of the Liver EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-98.
6. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67: 1560-99.
7. Sarin SK, Kumar M, Lau GK. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016; 10: 1-98.
8. Flisiak R, Halota W, Jaroszewicz J, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HBV dotyczące leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B w 2018 roku. *Hepatologia* 2018; 18: 10-21.
9. Chang ML, Liaw YF, Hadziyannis SJ. Systematic review: cessation of long-term nucleos(t)ide analogue therapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 243-57.
10. Chong CH, Lim SG. When can we stop nucleoside analogues in patients with chronic hepatitis B? *Liver Int* 2017; 37 (Suppl. 1): 53-8.
11. Moreno-Cubero E, Sanchez del Arco RT, Pena-Asensio J, et al. Is it possible to stop nucleos(t)ide analogue treatment in chronic hepatitis B patients? *World J Gastroenterol* 2018; 24: 1825-38.
12. Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis b: a systematic review. *Hepatology* 2016; 63: 1481-92.
13. Hadziyannis S, Sevastianos V, Rapti I, et al. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology* 2012; 143: 629-36.
14. Berg T, Simon KG, Mauss S, et al. Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients FINITE study. *J Hepatol* 2017; 67: 918-24.
15. Papatheodoridis GV, Manalakopoulos S, Su TH, et al. Significance of definitions of relapse after discontinuation of oral antivirals in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2018; 68: 415-24.
16. Jeng WJ, Chen YC, Chien RN, et al. Incidence and predictors of hepatitis B surface antigen seroclearance after cessation of nucleos(t)ide analogue therapy in hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2018; 68: 425-34.
17. Seto WK, Hui AJ, Wong VW, et al. Treatment cessation of entecavir in Asian patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: a multicentre prospective study. *Gut* 2015; 64: 667-72.
18. Kim GA, Lim YS, An J, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability. *Gut* 2014; 63: 1325-32.
19. Buti M, Wong DK, Gane E, et al. Safety and efficacy of stopping tenofovir disoproxil fumarate in patients with chronic hepatitis B following at least 8 years of therapy: a prespecified follow-up analysis of two randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 296-304.
20. Liu YY, Liang XS. Progression and status of antiviral monitoring in patients with chronic hepatitis B: From HBsAg to HBV RNA. *World J Hepatol* 2018; 10: 603-11.
21. Tseng TC, Kao JH. Clinical utility of quantitative HBsAg in natural history and nucleos(t)ide analogue treatment of chronic hepatitis B: new trick of old dog. *J Gastroenterol* 2013; 48: 13-21.
22. Chevaliez S, Hézode C, Bahrami S et al. Long-term hepatitis B surface antigen (HBsAg) kinetics during nucleoside/nucleotide analogue therapy: finite treatment duration unlikely. *J Hepatol* 2013; 58: 676-83.
23. Chen CH, Lu SN, Hung CH, et al. The role of hepatitis B surface antigen quantification in predicting HBsAg loss and HBV relapse after discontinuation of lamivudine treatment. *J Hepatol* 2014; 61: 515-22.
24. Rejinders JG, Rijcborst V, Sonneveld MJ, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir. *J Hepatol* 2011; 54: 449-54.
25. Jaroszewicz J, Ho H, Markova A, et al. Hepatitis B Surface antigen (HBsAg) decrease and serum interferon-inducible protein-10 levels as predictive markers for HBsAg loss during treatment with nucleoside/nucleotide analogues. *Antivir Ther* 2011; 16: 915-24.
26. Chan HL, Wong GL, Chim AM, et al. Prediction of off-treatment response to lamivudine by serum hepatitis B surface antigen quantification in hepatitis B e antigen patients. *Antivir Ther* 2011; 16: 1249-57.
27. Liang Y, Jiang J, Su M, et al. Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 344-52.
28. Chen CH, Hsu YC, Lu SN, et al. The incidence and predictors of HBV relapse after cessation of tenofovir therapy in chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat* 2018; 25: 590-7.
29. Matsumoto A, Tanaka E, Minami M, et al. Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicate unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy. *Hepatol Res* 2007; 37: 661-6.
30. Hsu YC, Nguyen MH, Mo LR, et al. Combining hepatitis B core-related and surface antigens at end of nucleos(t)ide analogue treatment to predict off-therapy relapse risk. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 107-15.
31. Wang J, Shen T, Huang X, et al. Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound. *J Hepatol* 2016; 65: 700-10.
32. Tsuge M, Murakami E, Imamura M, et al. Serum HBV RNA and HBeAg are useful markers for the safe discontinuation of nucleotide analogue treatments in chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol* 2013; 48: 1188-204.
33. Lampertico P, Berg T. Less can be more: A finite treatment approach for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2018; 68: 397-400.

PRACA POGLĄDOWA

Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B w roku 2019 – nowy horyzont terapeutyczny

Therapy of chronic hepatitis B in 2019 – new therapeutic horizon

Jerzy Jaroszewicz

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

ADRES DO KORESPONDENCJI: Jerzy Jaroszewicz, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Aleja Legionów 49, 41-902 Bytom, faks: +32 281 92 45, e-mail: jjaroszewicz@sum.edu.pl

STRESZCZENIE

Toczące się obecnie badania nad nowymi cząsteczkami anti-HBV przyczyniły się do olbrzymiego postępu wiedzy w zakresie przewlekłego zapalenia wątroby typu B (PZW-B), bardzo złożonej i dotychczas nieuleczalnej choroby wirusowej. Nieustająco pojawiają się dalsze pytania. Jednym z kluczowych pozostaje to dotyczące stabilności cccDNA. Najnowsze badania sugerują znacznie krótszy okres półtrwania tej matrycy replikacyjnej HBV (nie lata, ale miesiące). Co ważne, niektóre z tych cząstek mogą zostać zarejestrowane w najbliższych 2–3 latach (inhibitory wejścia oraz kapsydu), co może spowodować przełom w leczeniu PZW-B. Prawdopodobnie przyszłe terapie obejmą jednoczesne stosowanie kilku klas leków anti-HBV (leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym i immunomodulatorów), a ich wybór i czas stosowania będą w większym stopniu oparte na konstelacji stężeń poszczególnych biomarkerów (HBsAg, HBcrAg, HBV-RNA) niż stałym czasie stosowania. Niezależnie wydaje się, że uzyskanie trwałej kontroli immunologicznej (utrata HBsAg przy niewykrywalnym HBV-DNA) będzie możliwe u zdecydowanej większości chorych z PZW-B w ciągu najbliższych kilku lat. Następnym kluczowym wyzwaniem pozostanie możliwość hamowania aktywności lub degradacja cccDNA.

SŁOWA KLUCZOWE: przewlekłe zapalenie wątroby typu B, HBV, cccDNA, inhibitory kapsydu, interferencja RNA, NTCP.

ABSTRACT

Ongoing clinical trials with novel anti-HBV small molecules brought tremendous progress of knowledge on this complex and currently incurable persistent viral infection. Results of those studies open also new questions. One of the key issues is of the cccDNA stability, where novel studies suggest much shorter half-life than previously expected (months rather than years). Importantly, some of those small molecules will most likely be registered in the next 2-3 years (entry inhibitors, core assembly modulators). This could be a real breakthrough in therapy of chronic hepatitis B. Most probably future therapies will include simultaneous use of several anti-HBV classes (DAA and immunomodulators). Their selection and duration of therapy will depend on more on concentrations of novel biomarkers (HBsAg, HBcrAg, HBV-RNA) rather than predefined schedule. Nevertheless, sustained immune control of HBV (HBsAg and HBV-DNA undetectability) will be possible in majority of in vast majority of chronic hepatitis B patients in the next couple of years. The next key issue will be the inhibition of activity cccDNA or its degradation.

KEY WORDS: chronic hepatitis B, HBV, cccDNA, capsid assembly inhibitors, RNA interference, NTCP.

WSTĘP

Obecne możliwości leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C (PZW-C) zaostriżyły apetyt i podniosły poprzeczkę dla nowych terapii w zakażeniu wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV). Długoletnie leczenie supresyjne w zakażeniu HBV,

podobnie jak w zakażeniu HIV, jest traktowane obecnie jako suboptymalne z uwagi na swoją przewlekłość, co powoduje problemy ze stosowaniem się do zaleceń (*adherence*), ryzyko zagrażających życiu flar wirusologicznych i biochemicznych przy jego odstawieniu, ale przede wszystkim wieloletnią ekspozycję organizmu na ksenobiotyki [1]. Wymagania dla przyszłych leków

przeciwwirusowych w przewlekłym zapaleniu wątroby typu B (PZW-B) obejmują krótkie i bezpieczne terapie, możliwość stosowania u wszystkich zakażonych (m.in. w fazie niskiej replikacji), możliwość ich zakończenia bez ryzyka reaktywacji HBV, a przede wszystkim trwałą redukcję ryzyka marskości i raka wątrobowokomórkowego. Oczywiście jest, że przy obecnym stanie wiedzy całkowita eliminacja materiału genetycznego HBV (tj. cccDNA i zintegrowanego DNA HBV) jest nieosiągalna, w związku z tym celem nadrzędnym nowych terapii jest doprowadzenie do eliminacji antygenu HBs u większości zakażonych. W świetle najnowszych wyników badań klinicznych, które zostaną przedstawione w dalszej części artykułu, jest to jak najbardziej realne. Co więcej, osiągnięcie tego celu, a więc również trwałej kontroli immunologicznej, zadowoli pacjentów i lekarzy do czasu dopracowania metod genetycznych pozwalających na zmierzenie się z całkowitą eliminacją genomu HBV z ustroju gospodarza [2].

NOWE BIOMARKERY W ZAKAŻENIU HBV

Postęp w opracowywaniu nowych klas leków nie jest możliwy bez wprowadzenia dodatkowych biomarkerów odzwierciedlających złożony cykl replikacyjny wirusa. Wiadomo bowiem, że nawet głęboka supresja replikacji HBV (HBV-DNA poniżej poziomu detekcji) nie prowadzi do utraty HBsAg. Skoro dążymy do utraty HBsAg, naturalna jest potrzeba pomiaru stężenia tego antygenu. Jest to biomarker o ugruntowanej pozycji i dobrze zweryfikowanej metodyce, a pomiar stężenia HBsAg jest zgodny ze standardem Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO), co pozwala na porównywanie wyników uzyskiwanych w różnych laboratoriach. Praktycznie wszystkie obecnie toczące się badania kliniczne uwzględniają w ocenie skuteczności zarówno HBV-DNA, jak i pomiar stężenia HBsAg. Oznaczanie ilościowe HBsAg było przedmiotem wielu publikacji [3], dlatego nie będzie w tej pracy szczegółowo opisywane. Pomimo niewątpliwych zalet interpretacja zmian stężenia HBsAg nie jest prosta. qHBsAg jest wykładnikiem siły swoistej dla HBV odpowiedzi immunologicznej, zmienności wirusa (genotypu HBV), aktywności cccDNA (niekoniecznie jego ilości) oraz stopnia integracji HBV z genomem gospodarza. Jest to więc marker, którego spadek wskazuje na korzystny kierunek leczenia, ale nie dostarcza informacji na temat mechanizmów działania konkretnego preparatu leczniczego.

Najważniejszym wyzwaniem, obecnie trudnym do spełnienia, jest pomiar ilości cccDNA. Dostępne metody diagnostyczne są możliwe do zastosowania tylko w preparatach tkanki wątrobowej (wymaga biopsji wątroby), cechując się niską powtarzalnością wyniku zależną od konkretnej metody oraz brakiem standaryza-

cji. Wiodącym problemem w oznaczaniu cccDNA jest swoistość (odróżnianie sekwencji cccDNA od bardzo podobnych do nich pochodzących z nie-cccDNA), a jej poprawę uzyskuje się poprzez stosowanie egzonukleaz. Również czułość jest często suboptymalna i bardzo różna w zależności od metody (Southern blot 10^6 , qPCR 10^3 kopii/ml; nested PCR 10^2 kopii/ml, droplet-digital PCR 1 kopia), przy czym metody czulsze często mają ograniczony górny zakres detekcji [4].

Duże znaczenie w krótkim czasie zyskało ilościowe oznaczanie progenomowego HBV-RNA w surowicy krwi. Przyczyniły się do tego obserwacje, że u chorych z pełną supresją HBV-DNA po włączeniu analogów nukleoz(tydydowych) (AN) HBV-RNA było wciąż wykrywalne, lecz jego stężenie zmniejszało się w trakcie leczenia [5]. Sugerowało to dodatkowo rolę pgHBV-RNA poza odzwierciedlaniem supresji replikacji. Dalsze prace wykazały, że surowicze HBV-RNA silnie koreluje z zawartością pgHBV-RNA w tkance wątrobowej oraz z wątrobowym cccDNA [6]. Obecnie stężenie pgHBV-RNA jest najlepszym biomarkerem, pozwalającym na zminimalizowanie ryzyka nawrotu replikacji HBV po przerwaniu leczenia AN. Wiadomo, że mierzone HBV-RNA jest heterogenne, a jego poszczególne elementy (kompletne HBV-RNA, fragmentowane HBV-RNA, wolne od polyA pgRNA) mogą odzwierciedlać fazę zakażenia i skuteczność leczenia. Trwają badania nad optymalizacją metod pomiarów, a w szczególności nad zaprojektowaniem optymalnych primerów dla PCR. Niezależnie wydaje się, że stężenie HBV-RNA jest najlepszym z dostępnych wykładników aktywności transkrypcyjnej cccDNA.

Kolejnym markerem wartym uwagi jest pomiar stężenia antygenu związanego z rdzeniem HBV (HBV core related antigen – HBcrAg). Skomplikowana nazwa odzwierciedla naturę tego testu, który wykrywa jednocześnie 3 antygeny, czyli rdzeniowy (HBcAg), p22 oraz wczesny (HBeAg). Pomimo złożonej metodyki (potrzeba rozbicia kompleksów antygen–przeciwciał, denaturacji antygenów HBV oraz zastosowania 3 przeciwciał wykrywających) metoda ta ma duże zastosowanie z powodu jej komercjalizacji. HBcrAg odznacza się automatyczną metodą CLEIA (Lumipulse G), a wynik jest wyrażony w U/ml w zakresie 3,0–7,0 LogU/ml. Pomiar antygenu rdzeniowego jest pozbawiony części wad antygenu powierzchniowego HBV, m.in. zależności od genotypu HBV, bardzo dobrze wskazuje na fazę zakażenia i jest wykładnikiem cccDNA (w większym stopniu u chorych HBeAg+) oraz aktywności replikacyjnej HBV (populacja HBeAg–) [7]. Dysponując dużym zakresem biomarkerów HBV, można szczegółowo oceniać wpływ nowych leków na poszczególne etapy cyklu replikacyjnego (aktywność cccDNA, syntezę HBcAg, HBeAg oraz HBsAg), jak również projektować ich optymalne skojarzenia.

NOWE KONCEPCJE TERAPEUTYCZNE W PRZEWLEKŁYM ZAPALENIU WĄTROBY TYPU B

Jak wspomniano wyżej, analogi nukleoz(t)ydowe pomimo dużej skuteczności w supresji replikacji HBV tylko w minimalnym stopniu wpływają na utratę HBsAg (< 1%/rok terapii). Obecne prace w zakresie AN dotyczą w większym stopniu poprawy ich bezpieczeństwa przy potrzebie wieloletniego stosowania w starzejącej się populacji HBV (alafenamid tenofowiru – TAF) niż zwiększenia skuteczności. Co ciekawe, niektórzy autorzy, m.in. jeden z twórców entekawiru Richard Colono, uznają ograniczoną skuteczność w tłumieniu replikacji przez AN za jeden z głównych powodów wysokiego ryzyka nawrotów replikacji po odstawieniu AN [8]. Prawdopodobnie wynika to z dużego odsetka chorych z mikroreplikacją (HBV-DNA wykrywalne, ale < LLOQ) pomimo długiego czasu podawania AN. W ciekawej pracy Burdette i wsp. [9] udało się zakazić HBV myszy humanizowane ludzkimi surowicami od chorych z HBV-DNA < LLOQ pozostających w trakcie leczenia AN. Doświadczenie to ma ważne implikacje nie tylko natury poznawczej, lecz także praktycznej i wskazują na potrzebę zwiększenia czułości metod oznaczania HBV-DNA, np. w krwiodawstwie. Mikroreplikacja oraz przejściowe wzrosty replikacji w czasie leczenia AN (tzw. *viral BLIPS*) mają duże znaczenie dla odbudowy puli cccDNA. Co więcej, AN przez wpływ tylko na polimerazę HBV nie prowadzą do zmniejszenia stężeń antygenów wirusa (HBs, HBc, HBe), co pozwala na dalsze wywieranie przez nie działania supresyjnego na odpowiedź immunologiczną.

Nowe koncepcje terapeutyczne ukierunkowane na wywołanie utraty HBsAg (tzw. *functional cure*) opierają się na dwóch filarach. Jednym z nich są leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (*direct acting antiviral drug* – DAA), a drugim immunomodulatory. Uważa się, że podobnie jak w przypadku HCV tylko

terapię skojarzone wpływające na różne elementy cyklu replikacyjnego oraz odporność mają szansę przełamać złożoność cyklu życiowego HBV. Wśród DAA obecnie rozwija się następujące klasy: inhibitory receptora HBV, inhibitory białka rdzeniowego, inhibitory wydzielania HBsAg oraz mechanizmy interferencji RNA. Najnowsze doniesienia dotyczące leków z tych klas zostały opisane niżej oraz przedstawione w tabeli 1.

INHIBITORY WEJŚCIA HBV

Najbardziej zaawansowane badania kliniczne nad leczeniem zakażenia HBV i HDV dotyczą leku Myrcludex B. Jest on inhibitorem receptora HBV, białka NTCP (*sodium taurocholate cotransporting polypeptide*), które jest przez błonowym kanałem odpowiedzialnym za transport kwasów żółciowych. Myrcludex B (*bulevirtide*) to zmodyfikowany syntetycznie N-końcowy fragment dużej postaci HBsAg, stosowany podskórnie raz na dobę. Lek ten zastosowano łącznie u ponad 240 chorych zakażonym HBV i HBV/HDV i nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych. Niewielki niepokój, jeśli chodzi o bezpieczeństwo, wzbudzał wzrost stężenia kwasów żółciowych, które jednak powracało do wartości wyjściowych po zakończeniu terapii. Na ostatniej konferencji Europejskiego Towarzystwa Chorób Wątroby (EASL ILC 2019) zaprezentowano ostateczne wyniki fazy II w koinfekcji HBV/HDV w skojarzeniu z PEG-IFN przez 48 tygodni [10]. W tej najtrudniejszej do leczenia populacji (HDV/HBV) uzyskano niewykrywalność HDV-RNA u 40% chorych 24 tygodnie po zakończeniu leczenia. Co ważne, odsetek chorych z utratą HBsAg wyniósł w tym samym okresie aż 27%, co daje duże nadzieje na podobną skuteczność również w monoinfekcji HBV. Lek znajduje się w III fazie badań klinicznych w HBV/HDV. W PZW-B będzie prawdopodobnie istotnym

TABELA 1. Główne nowe klasy leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) anty-HBV w badaniach klinicznych

Klasa leków	Mechanizm działania	Przedstawiciele	Droga stosowania	Faza badań klinicznych
inhibitory receptora (NTCP)	blokowanie przyłączania się HBsAg do NTCP	bulevirtide (Myrcludex B)	podskórna	II i III (HDV)
modulatory kapsydu HBV (<i>capsid assembly modulators</i> – CAM)	zapobieganie enkapsydacji pgRNA (tzw. puste kapsydy), pośredni wpływ na cccDNA	JNJ-56136379, ABI-H0731, AB-423	doustna	I i II
interferencja RNA (RNAi)	blokowanie powstawania białek wirusa (HBs, HBe, POL, X) z pgRNA	ARB-1467, ARB-1740, RG6004, JNJ-3989 (ARO-HBV)	dożylna, nowsze preparaty – podskórna	I i II
polimery kwasów nukleinowych (<i>nucleic acid polymers</i> – NAP)	hamowanie tworzenia cząstek defektywnych HBs	REP 2139, REP 2165	dożylna	II
agoniści RIG-I	aktywacja endogennego systemu interferonu	inarigiwir	doustna	I/II
destabilizatory cccDNA	cccDNA?	ccc_R08	doustna	przedkliniczna

składnikiem terapii skojarzonych, ale także będzie wykorzystywany jako preparat w profilaktyce poekspozycyjnej czy też po przeszczepieniu wątroby.

INHIBITORY KAPSYDU HBV

Obecnie jedną z najbardziej obiecujących klas nowych leków są modulatory białka kapsydowego HBV. Modulatory białka rdzeniowego (*capsid assembly modulators* – CAM) poprzez wpływ na białko rdzeniowe HBV (HBcAg) prowadzą do syntezy nieprawidłowych strukturalnie cząsteczek kapsydowych (klasa I) lub zapobiegają dostawianiu się progenomowego RNA do wnętrza kapsydu (tzw. puste kapsydy, klasa II). Ich mechanizm działania jest bardzo atrakcyjny z uwagi na duże znaczenie białka rdzeniowego, które nie tylko tworzy kapsyd zawierający pgRNA i dostarcza go do jądra komórkowego (wewnątrzkomórkowa cyrkulacja HBV-RNA), lecz także stabilizuje cccDNA. Daje to hipotetyczne podstawy do wpływu CAM na stabilność cccDNA w zakażonych komórkach. W badaniach *in vitro* ich aktywność przeciwwirusowa jest często silniejsza od AN. W badaniach klinicznych fazy I i II pozostają co najmniej 4 cząsteczki różnych producentów (Janssen, Arbutus, Assembly Biosciences). Co ważne, są to leki stosowane doustnie, o dobrym profilu bezpieczeństwa. Przed kilkoma tygodniami przedstawiono elektryzujące wstępne wyniki dwóch badań fazy IIa z ABI-H0731 (300 mg *p.o.*) w połączeniu z AN u ponad 90 chorych z HBeAg+ oraz HBeAg– PZW-B [11]. W czasie obserwacji nie stwierdzono poważnych działań niepożądanych ani potrzeby przerwania leczenia związanych z lekiem. Po 24 tygodniach terapii stwierdzono większy spadek HBV-DNA (3,99 vs 5,94 log₁₀ IU/ml, $p < 0,005$) oraz HBV-RNA (0,61 vs 2,54 log₁₀ kopii/ml, $p < 0,005$) w ramieniu skojarzonym vs monoterapii entekawirem. Co ważne, przy użyciu wysoce czułego zestawu PCR oceniano obecność tzw. wirerii resztkowej (HBV-DNA 2–5 IU/ml) w poszczególnych grupach. Okazało się, że u żadnego z chorych leczonych entekawirem nie uzyskano głębokiej supresji replikacji, podczas gdy w grupie skojarzonej aż u 83% chorych HBV-DNA było poniżej 3–5 IU/ml. Badanie to wskazuje na większy potencjał supresyjny CAM w stosunku do analogów nukleoz(t)ydowych, a więc potencjalnie również szansę na redukcję cccDNA.

INTERFERENCJA RNA

Interferencja RNA poprzez zastosowanie małych cząstek interferencyjnych (siRNA) stanowi bardzo obiecujący przedmiot terapii różnych chorób, w tym genetycznych i wirusowych. SiRNA poprzez przyłączanie się do mRNA blokują translację, a więc hamują

powstanie kodowanych przez nie białek. W przypadku HBV, którego kod DNA składa się z nakładających się ramek odczytu (ORF), odpowiednie zaprojektowanie sekwencji docelowych (*triggers*) może doprowadzić do blokowania syntezy wszystkich białek wirusa, tj. powierzchniowego, rdzeniowego, polimerazy i białka X. Może to spowodować nie tylko zahamowanie replikacji wirusa, lecz także odbudowę funkcji układu odpornościowego, a więc docelowo utratę antygenu HBs. Stosowanie leków tej klasy wiąże się jednak z wieloma przeszkodami dotyczącymi m.in. selektywnego dostarczenia do hepatocytu wymagającego podania parenteralnego, toksyczności systemów dostarczania oraz potencjalnej oporności wynikającej z polimorfizmu genów. Problemy te szczegółowo opisano w pracy poglądowej Flisiaka i wsp. [12]. Obecnie w badaniach klinicznych fazy I i II pozostają ponad 4 cząstki (Arbutus, Janssen, Roche, Ionis, Alnylam). W pierwszych badaniach nad tymi lekami, m.in. w ARC-520, stwierdzono większą złożoność cyklu replikacyjnego, niż uprzednio sądzono. Okazało się, że lek ten bardzo dobrze hamuje białka powstające z cccDNA, ale już w znacznie mniejszym stopniu ze zintegrowanego HBV-DNA. Dalsze ulepszenie sekwencji siRNA (*triggers*) oraz systemów dostarczania do hepatocytu (zmiana z podawania *i.v.* na *s.c.*) doprowadziło do znacznej poprawy wyników leczenia. Obecnie jednym z najbardziej obiecujących jest JNJ-3989 (uprzednio znany jako ARO-HBV). Jest to RNAi mający 2 miejsca blokowania (gen S i X), zaprojektowany do tłumienia mRNA pochodzącego z cccDNA oraz integratów HBV, stosowany podskórnie. Niedawno zaprezentowano wyniki badania II fazy AROHBV1001, w którym siRNA podawano 3-krotnie podskórnie w 1–4-tygodniowych odstępach u chorych z HBeAg(–) PZW-B, leczonych entekawirem (ETV) lub tenofowirem (TDF) [13]. Do badania włączono łącznie 56 chorych z PZW-B. Nie stwierdzano poważnych działań niepożądanych związanych z lekiem, a wśród łagodnych dominowały te związane z podaniem (obrzęk, zaczerwienienie, świąd). Co ciekawe, wszyscy pacjenci włączeni do badania po podaniu 3 dawek leku uzyskali zmniejszenie stężenia HBsAg > 1,0 log IU/ml, a 88% pacjentów stężenie HBsAg < 100 IU/ml. Kontynuacja tego badania oraz inne próby wskażą, czy uzyskana rekonstrukcja immunologiczna jest trwała i jakie są szanse na uzyskanie utraty HBsAg.

INNE KLASY LEKÓW O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU PRZECIWWIRUSOWYM ANTY-HBV

Badane są też klasy leków, których mechanizm działania jest nieco bardziej enigmatyczny, a długotrwałe efekty pozostają nadal w sferze spekulacji. Ciekawą przyszłą alternatywą w leczeniu PZW-B są polimery kwasów nu-

kleinowych (*nucleic acids polymers* – NAP). Najnowsza cząstka REP-2139, pozostająca w badaniu klinicznym REP 401, hamuje tworzenie oraz wydzielanie wszystkich rodzajów cząstek defektywnych HBs z hepatocytów. Teoretycznie powoduje to odblokowanie wyciężenia immunologicznego związanego ze znaczną przewagą cząstek defektywnych nad kompletnymi wirionami HBV. Na konferencji EASL ILC 2019 zaprezentowano wyniki stosowania REP-2139-mg (we wlewie *i.v.*) w monoterapii, jak również po dołączeniu do TDF i PEG-IFNa u 40 chorych z PZW-B [14]. Po dołączeniu REP-2139 do terapii anty-HBV obserwowano gwałtowne zmniejszenie się stężenia HBsAg już kilka tygodni od jej rozpoczęcia, znaczący wzrost miana przeciwciał anty-HBs oraz często istotne klinicznie wzrosty aktywności ALT (flary eliminacyjne) nawet do 600–800 IU/ml, ale bez cech dysfunkcji wątroby. Po 48 tygodniach leczenia potrójnego (TDF, PEG-IFN oraz REP) stężenie HBsAg poniżej poziomu detekcji uzyskano u 60% leczonych, a po kolejnych 24–48 tygodniach bez leków kontrolę immunologiczną (HBsAg oraz HBV-DNA poniżej poziomu detekcji) uzyskano u 41% chorych, a u 85% brak wskazań do dalszego leczenia. Co ciekawe, stwierdzono, że flary eliminacyjne ALT występowały u chorych ze znacznym i szybkim obniżeniem HBsAg ($> 4 \log_{10}$ IU/ml). Otwarte pozostaje pytanie o bezpieczeństwo takiego postępowania u chorych z zaawansowaną chorobą wątroby.

Najnowszą klasą leków anty-HBV są tzw. destabilizatory wirusowego RNA i DNA. Ich skuteczność oceniano jedynie w badaniach *in vitro* i na modelach zwierzęcych, zatem za wcześnie jest na szczegółowy opis ich potencjalnego zastosowania. Zwraca uwagę pierwszy w swojej klasie doustny destabilizator cccDNA – ccc_R08 rozwijany przez firmę Roche [15]. W modelu mysim zawierającym cccDNA po 2-tygodniowym podawaniu leku raz na dobę stwierdzano istotne zmniejszenie stężenia antygenu HBs, HBe oraz HBV-RNA. Co ważne, po leczeniu ccc_R08 u wszystkich myszy stężenie cccDNA w wątrobach spadło poniżej poziomu detekcji, a w grupie kontrolnej leczonej entekawirem pozostało na wyjściowym poziomie. Grupa tych leków wzbudza olbrzymie nadzieje, ale droga od badań przedklinicznych do klinicznych jest długa.

LECZENIE IMMUNOMODULUJĄCE

W dalszym ciągu otwartą kwestią pozostaje, czy samo zastosowanie DAA anty-HBV wystarczy, aby uzyskać rekonstrukcję immunologiczną i trwałą kontrolę wirerii. Badania kliniczne wskazują, że cel ten może być osiągalny w ponad 40–60% przypadków tylko przy zastosowaniu nowych cząstek przeciwwirusowych, ale chorzy z długotrwałym zakażeniem i głęboką supresją swoistych odpowiedzi przeciwwirusowych

mogą wymagać dodatkowo immunoterapii. O sile działania supresyjnego HBV na swoistą odpowiedź przeciwwirusową może świadczyć fakt, że u większości chorych z HBeAg-ujemnym PZW-B nie wykrywa się *ex vivo* swoistych dla wirusa limfocytów CD4 i CD8, a do częściowej poprawy odporności potrzeba 5–10 lat leczenia AN [16]. Dotychczasowe badania z zastosowaniem immunomodulatorów wpływających na szlak TLR-7 (GS-9620) czy PD-1 (niwolumab) przyniosły tylko częściowe wyniki, wskazując na heterogenność patomechanizmów supresji odporności u poszczególnych chorych. Podczas EASL ILC 2019 zaprezentowano dane dotyczące nowej cząsteczki – inarigiwiru [17]. Jest on doustnym agonistą białka RIG-I, ważnego aktywatora endogennego systemu interferonu. Lek był podawany 40 chorym z HBeAg(–) oraz HBeAg(+) PZW-B przez 12 tygodni, po upływie których wdrożono leczenie tenofowirem. Po 12 tygodniach wykazano silny i zależny od dawki spadek HBV-DNA (w najwyższej dawce $-1,54 \log_{10}$) oraz HBV-RNA ($-1,14 \log_{10}$), przy czym efekt ten utrzymywał się również po zmianie leku na TDF. Większość działań niepożądanych była łagodna (ból głowy, objawy rzekomogrypowe, rzekomojelitowe), przy czym nie obserwowano typowych dla interferonu α zaburzeń systemowych (np. hematologicznych). Być może inarigiwir okaże się alternatywą doustną dla interferonu pegylowanego α -2a, zważywszy na zbliżony mechanizm działania na odporność wrodzoną.

PODSUMOWANIE

Toczące się obecnie badania nad nowymi cząsteczkami anty-HBV przyczyniły się do olbrzymiego postępu wiedzy w zakresie przewlekłego zapalenia wątroby typu B (PZW-B), bardzo złożonej i dotychczas nieuleczalnej choroby wirusowej. Nieustająco pojawiają się dalsze pytania. Jednym z kluczowych pozostaje to dotyczące stabilności cccDNA. Najnowsze badania sugerują znacznie krótszy okres półtrwania tej matrycy replikacyjnej HBV (nie lata, ale miesiące). Co ważne, niektóre z tych cząstek mogą zostać zarejestrowane w najbliższych 2–3 latach (inhibitory wejścia oraz kapsydu), co może spowodować przełom w leczeniu PZW-B. Prawdopodobnie przyszłe terapie obejmą jednocześnie stosowanie kilku klas leków anty-HBV (leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym i immunomodulatorów), a ich wybór i czas stosowania będą w większym stopniu oparte na konstelacji stężeń poszczególnych biomarkerów (HBsAg, HBcrAg, HBV-RNA) niż stałym czasie stosowania. Niezależnie wydaje się, że uzyskanie trwałej kontroli immunologicznej (utrata HBsAg przy niewykrywalnym HBV-DNA) będzie możliwe u zdecydowanej większości chorych

z PZW-B w ciągu najbliższych kilku lat. Następnym kluczowym wyzwaniem pozostanie możliwość hamowania aktywności lub degradacja cccDNA.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Flisiak R, Halota W, Jaroszewicz J, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HBV dotyczące leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B w 2018 roku. *Hepatologia* 2018; 18: 10-2.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-98.
3. Jaroszewicz J. Praktyczne aspekty pomiaru stężenia antygenu HBs. *J Transfusion Med* 2016; 9: 6-9.
4. Schreiner S, Nassal M. A role for the host DNA damage response in hepatitis B virus cccDNA formation-and beyond? *Viruses* 2017; 9: E125.
5. Butler EK, Gersch J, McNamara A, et al. Hepatitis B virus serum DNA and RNA levels in nucleos(t)ide analog-treated or untreated patients during chronic and acute infection. *Hepatology* 2018; 68: 2106-17.
6. Wang J, Yu Y, Li G, et al. Relationship between serum HBV-RNA levels and intrahepatic viral as well as histologic activity markers in entecavir-treated patients. *J Hepatol* 2018; 68: 16-24.
7. Maasoumy B, Wiegand SB, Jaroszewicz J, et al. Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) levels in the natural history of hepatitis B virus infection in a large European cohort predominantly infected with genotypes A and D. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 606.e1-10.
8. Gane E, Schwabe C, Evanhcik M, et al. Phase 1a study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of ABI-H, a novel second-generation HBV core inhibitor, in healthy volunteers. *J Hepatol* 2019; 70 (Suppl. 1): e146-7.
9. Burdette D, Cathcart A, Shauf A, et al. Evidence for the presence of infectious virus in the serum from chronic hepatitis B patients suppressed on nucleos(t)ide therapy with detectable but not quantifiable HBV DNA. *J Hepatol* 2019; 70 (Suppl. 1): e95.
10. Wedemeyer W, Schöneweis K, Bogomolov PO, et al. Final results of a multicenter, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of myrcludex B in c with PEG-interferon Alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection. *J Hepatol* 2019; 70 (Suppl. 1): e81.
11. Ma X, Lalezari J, Nguyen T, et al. Interim safety and efficacy results of the ABI-H0731 phase 2a program exploring the combination of ABI-H0731 with Nuc therapy in treatment-naïve and treatment-suppressed chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2019; 70 (Suppl. 1): e130.
12. Flisiak R, Jaroszewicz J, Łucejko M. siRNA drug development against hepatitis B virus infection. *Expert Opin Biol Ther* 2018; 18: 609-17.
13. Yuen MF, Locarnini S, Lim TH. Short term RNA interference therapy in chronic hepatitis B using JNJ-3989 brings majority of patients to HBsAg < 100 IU/ml threshold. *J Hepatol* 2019; 70 (Suppl. 1): e51-2.
14. Bazinet M, Pantea V, Placinta G. Establishment of high rates of functional cure of HBeAg negative chronic HBV infection with REP 2139-Mg based combination therapy: Ongoing follow-up results from the REP 401 study. *J Hepatol* 2019; 70 (Suppl. 1): e486.
15. Wang L, Zhu Q, Zeng J, et al. A first-in-class orally available HBV cccDNA destabilizer ccc_R08 achieved sustainable HBsAg and HBV DNA suppression in the HBV circle mouse model through elimination of cccDNA-like molecules in the mouse liver. *J Hepatol* 2019; 70 (Suppl. 1): e48.
16. Boni C, Laccabue D, Lampertico P, et al. Restored function of HBV-specific T cells after long-term effective therapy with nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2012; 143: 963-73.
17. Yuen MF, Chen CY, Liu CJ, et al. Ascending dose cohort study of inarigivir – a novel RIG I agonist in chronic HBV patients: final results of the ACHIEVE trial. *J Hepatol* 2019; 70 (Suppl. 1): e47-8.

PRACA POGLĄDOWA

Leczenie przeciwwirusowe zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C u biorców narządów unaczynionych innych niż wątroba

Hepatitis C treatment in solid organ transplant recipients, other than liver

Olga Tronina¹, Wojciech Lisik²,
Piotr Małkowski^{2,3}, Magdalena Durlak¹

¹Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego, Transplantacyjnego i Leczenia Pozaustrojowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

ADRES DO KORESPONDENCJI: Olga Tronina, Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa, e-mail: olga tronina@wp.pl

STRESZCZENIE

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C jest stosunkowo częstym problemem wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, po przeszczepieniu nerki i transplantacji innych narządów unaczynionych. Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) jest związane ze zwiększonym ryzykiem współchorobowości i śmiertelności zależnych od powikłań wątrobowych, z powodu marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego, jak również ryzyka przyspieszonej progresji niewydolności nerek i powikłań sercowo-naczyniowych. W opracowaniu przedstawiono zastosowanie leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym w leczeniu HCV u biorców narządów innych niż wątroba.

SŁOWA KLUCZOWE: wirusowe zapalenie wątroby typu C, przeszczepienie narządów unaczynionych, leczenie przeciwwirusowe lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym.

ABSTRACT

Hepatitis C virus (HCV) infection is comparatively common among patients with end stage kidney disease, after kidney or other solid organ transplantation. HCV infection is associated with increased liver related morbidity and mortality rates due to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, but also the risk of accelerated progression to end stage renal disease and cardiovascular events. In this review we have highlighted the new direct antiviral agents in hepatitis C treatment in solid organ transplant recipients, other than liver.

KEY WORDS: chronic hepatitis C virus infection, solid organ transplantation, direct acting antivirals treatment.

WSTĘP

Według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) 71 mln osób w populacji światowej jest zakażonych przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) [1]. W Polsce, zgodnie z raportem Polskiej Grupy Ekspertów HCV z 2018 r., aktywnie zakażonych WZW C jest ok. 150 tys. osób, choć w podsumowaniach badań przesiewowych prowadzonych na wielką skalę w całym kraju w populacji ogólnej wskazuje się, że dane te mogą być przeszacowane i najprawdopodobniej wynikają z wcześniejszych badań wśród osób bardziej narażonych na zakażenie [2].

W grupie wysokiego ryzyka są osoby zażywające narkotyki, więźniowie, osoby podejmujące ryzykowne zachowania seksualne, pacjenci z powtarzanymi inwazyjnymi procedurami medycznymi oraz biorcy preparatów krwiopochodnych, zwłaszcza gdy toczona odbywała się przed 1992 r. [3]. Szczególną grupą pacjentów narażonych na zakażenie HCV (*hepatitis C virus* – HCV) są chorzy z przewlekłą chorobą nerek, hemodializowani, po przeszczepieniu nerki i innych narządów unaczynionych, co wynika ze współchorobowości, powtarzających się hospitalizacji, wykonywanych procedur medycznych z naruszeniem ciągłości tkanek oraz wielokrotnego przetaczania

preparatów krwiopochodnych [4, 5]. Ryzyko transmisji HCV u pacjentów hemodializowanych, potencjalnych kandydatów do przeszczepienia nerki, w istotny sposób wiąże się z zaniedbaniami sanitarnymi personelu sprawującego nadzór nad procedurą leczenia nerkozastępczego [6]. Naruszenie podstawowych zasad higieny najpewniej jest głównym źródłem nowych zakażeń WZW C u osób hemodializowanych, dlatego nadal są one częściej rozpoznawane w tej grupie niż w populacji ogólnej. Według *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS) w latach 2012–2015 odsetek osób zakażonych HCV wśród pacjentów leczonych nerkozastępczo wynosił 8,5%, zdecydowanie mniej w krajach rozwiniętych (4–9%), w porównaniu z krajami o niższym statusie ekonomicznym (11–27%) [6, 7]. Dlatego w wytycznych *The Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), Międzynarodowego Towarzystwa Nefrologów oraz najnowszych zaleceniach z 2018 r. szczególny nacisk położony jest na poprawę procedur sanitarnych, ich przestrzeganie i wnikliwy nadzór w przypadkach nowych rozpoznania infekcji HCV związanych z hemodializoterapią.

Pacjenci objęci opieką predializacyjną i leczeni nerkozastępczo są jedną z najlepiej poznanych i zbadanych grup ryzyka infekcji krwiopochodnych.

W ośrodkach dializacyjnych obowiązkowo dwa razy w roku każdy pacjent ma wykonane badanie krwi na obecność przeciwciał anti-HCV, a raz w roku badanie genetyczne metodą HCV PCR, które ostatecznie potwierdza lub wyklucza zakażenie WZW C.

Utajone zakażenie HCV, wynikające z detekcji materiału genetycznego w komórkach mononuklearnych krwi obwodowej i/lub hepatocytach, pomimo negatywnego wyniku HCV PCR w krwi obwodowej w rzadkich przypadkach może odpowiadać za aktywację HCV u pacjentów po transplantacji, szczególnie we wczesnym okresie okołoperacyjnym intensywnego leczenia immunosupresyjnego [8].

Pozawątrobowe manifestacje HCV w postaci kłębuszkowego zapalenia nerek, błoniasto-rozplamowego i błoniastego, nefropatii IgA lub glomerulopatii krio-globulinowej mogą pierwotnie uszkadzać nerki, prowadząc do ich przewlekłej niewydolności, ale mogą się też przyczyniać do rozwoju choroby nerek *de novo* w przeszczepionym narządzie i odpowiadać za uszkodzenie graftu [9]. Przewlekłe zakażenie negatywnie wpływa na przeżycie pacjenta oraz przeszczepionego narządu [10, 11]. Aktywna infekcja nie tylko przyspiesza progresję przewlekłej choroby nerek, lecz także poprzez insulinooporność zwiększa ryzyko potransplantacyjnej, nowo rozpoznanej cukrzycy, której ryzyko wystąpienia wielokrotnie jest diabetogennym działaniem glikokortykosteroidów i takrolimusu. Nie-

wydolność nerek i insulinooporność odpowiadają za częstsze incydenty sercowo-naczyniowe [12].

Dodatkowym problemem u pacjentów poddawanych zabiegom transplantacji jest ryzyko przypadkowej transmisji patogenów infekcyjnych, w tym wirusa HCV, wraz z przeszczepionym narządem.

Możliwości leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (*direct acting antivirals* – DAA) nie tylko zmniejszają wagę transmisji zakażenia, lecz także zachęcają do wykorzystania narządów od dawców HCV-dodatnich, co zwiększa liczbę narządów i skraca czas oczekiwania na przeszczepienie. Taką transplantację można wykonać wyłącznie po uzyskaniu zgody od pacjenta i w pierwszej kolejności narząd jest proponowany chorym z infekcją HCV w wywiadzie. W przypadku biorców HCV-ujemnych ostateczna decyzja jest uzależniona od korzyści dla pacjenta, prawnych uwarunkowań danego państwa, zgody komisji bioetycznej oraz możliwości szybkiego rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego po transplantacji.

Wzrasta liczba młodych, potencjalnie zdrowych narządowo dawców, których śmierć wynika z przedawkowania opioidów, wśród których u 22% stwierdzono zakażenie HCV. Od 2014 r. 40-krotnie wzrosła liczba dawców z eradykacją wirusa w wywiadzie po leczeniu przeciwwirusowym DAA [13–16].

Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym bezpiecznie i z powodzeniem mogą być stosowane wyprzedzająco, przed przeszczepieniem i u pacjentów dializowanych. Ma to zapobiegać postępowi choroby wątroby, zmniejszać ryzyko progresji jej włóknienia i wystąpienia raka wątrobowokomórkowego, ale też działać ochronnie na przeszczepiony narząd i zapobiegać powikłaniom dotyczącym narządów innych niż wątroba, charakterystycznym dla infekcji wirusem HCV [17]. Rejestracja leków pangenotypowych, o znikomej interakcji z powszechnie stosowanymi lekami immunosupresyjnymi, zwiększa dodatkowo margines bezpieczeństwa także u pacjentów, którzy z medycznych, pilnych wskazań do transplantacji, takich jak urgens naczyniowy czy szybka progresja choroby, nie mają szansy na leczenie wyprzedzające przed przeszczepieniem.

Leczenie immunosupresyjne może zwiększać replikację wirusa HCV i teoretycznie – choć zdania na ten temat są podzielone – przyspieszać postęp włóknienia wątroby, co jest jednym z najistotniejszych czynników ryzyka rozwoju raka wątrobowokomórkowego [18, 19].

Potwierdzenie marskości wątroby jeszcze w okresie leczenia nerkozastępczego niewątpliwie pogarsza rokowanie u pacjenta, zwiększa też odpowiedzialność lekarza oceniającego konieczność jednoczesnego przeszczepienia dwunarządowego, bardziej ryzykownego z punktu widzenia bezpieczeństwa, ale czasem też je-

TABELA 1. Rekomendacje EASL dla pacjentów po przeszczepieniu narządów unaczynionych [22]

Lek	Genotyp	Uwagi
sofosbuwir/ledipaswir	1, 4, 5 i 6	przez 12–24 tygodnie ± rybawiryna zgodnie z ogólnymi wytycznymi, bez konieczności modyfikacji leczenia immunosupresyjnego
sofosbuwir/welpataswir	wszystkie genotypy	
Pacjenci z GFR ≥ 30 ml/min mogą być leczeni zgodnie z ogólnymi zasadami		
U pacjentów hemodializowanych lub z GFR < 30 ml/min preferowanym schematem leczenia jest:		
glekaprewir/pibrentaswir	wszystkie genotypy	przez 12 tygodni z zachowaniem ostrożności co do dawkowania leków immunosupresyjnych i wnikliwego monitorowania ich stężeń w trakcie i po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego

dynego wyboru w przypadku ryzyka dekompensacji marskiej wątroby we wczesnym okresie po zabiegu przeszczepienia.

Do jednoczesnego przeszczepienia nerki i wątroby, zgodnie z wytycznymi *European Association for the Study of the Liver* (EASL), powinni być kwalifikowani pacjenci z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym oraz z niepowodzeniem terapii przeciwwirusowej w wywiadzie [20].

Nieinwazyjna ocena włóknienia wątroby pozwala, szczególnie w przypadku przeciwwskazań do biopsji wątroby, podjąć decyzję i w połączeniu ze stanem klinicznym pacjenta oraz parametrami laboratoryjnymi i współwystępowaniem powikłań typowych dla dekompensacji wątroby ułatwia wybór najtrafniejszej opcji terapeutycznej [21].

Decyzję o leczeniu przeciwwirusowym należy podejmować indywidualnie na podstawie optymalizacji stanu chorego oraz mając na uwadze zapewnienie jak najdłuższego funkcjonowania przeszczepionego narządu.

Wszystkie towarzystwa hepatologiczne jednogłośnie wskazują na priorytetową kwalifikację do leczenia przeciwwirusowego pacjentów leczonych immunosupresyjnie.

WYTYCZNE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL) ORAZ THE AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES (AASLD) DOTYCZĄCE LECZENIA PRZECIWWIRUSOWEGO HCV U BIORCÓW NARZĄDÓW UNACZYNIONYCH

Rekomendacje EASL:

- wszyscy pacjenci po przeszczepieniu narządów unaczynionych, w tym nerki, serca, płuca, trzustki i jelita cienkiego, mogą być leczeni przed transplantacją lub po transplantacji, z założeniem, że oczekiwany czas przeżycia pacjenta będzie dłuższy niż rok;
- terapia powinna przebiegać zgodnie z ogólnymi wytycznymi leczenia przeciwwirusowego HCV, z uwzględnieniem genotypu wirusa, stopnia niewydol-

TABELA 2. Rekomendacje AASLD dla pacjentów po przeszczepieniu nerki [23]

Lek	Genotyp	Uwagi
glekaprewir/pibrentaswir	wszystkie genotypy	przez 12 tygodni, niezależnie od czynności nerek
ledipaswir/sofosbuwir	1 i 4	przez 12 tygodni, GFR ≥ 30 ml/min

ności wątroby i wcześniejszych niepowodzeń terapii (tab. 1) [22].

W przypadku zakażenia genotypem 1 i 4 HCV i braku możliwości leczenia glekaprewirem/pibrentaswirem u chorych z GFR < 30 ml/min można zastosować grazoprewir/elbaswir lub ombitaswir/parytoprewir/rytonawir ± dazabuwir. Należy jednak pamiętać o przeciwwskazaniach dotyczących interakcji z inhibitorami kalcyneuryiny oraz konieczności modyfikacji dawek i ścisłego monitorowania ich stężeń w trakcie i po zakończeniu terapii przeciwwirusowej [dane *real-life* z bazy EpiTer-2].

Rekomendacje AASLD dla pacjentów po przeszczepieniu nerki [23] przedstawiono w tabeli 2.

Leczeniem alternatywnym w przypadku zakażenia genotypem 2, 3, 4 i 5 jest daklataswir + sofosbuwir + rybawiryna przez 12 tygodni [23].

Rekomendacje AASLD nie definiują leczenia przeciwwirusowego po przeszczepieniu narządów innych niż nerki.

Interakcje lekowe między lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym a lekami immunosupresyjnymi [22] przedstawiono w tabeli 3.

Leczenie przeciwwirusowe po transplantacji nerki można uznać obecnie za standard postępowania. Wiele retrospektywnych i prospektywnych badań klinicznych potwierdza skuteczność i bezpieczeństwo leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym u biorców nerek. Colombo opisał grupę 114 pacjentów po transplantacji nerki, ze średnim GFR 56 ml/min, leczonych 12 lub 24 tygodnie sofosbuwirem/ledipaswirem. Uzyskano 100% trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zmęczenie, osłabienie i bóle głowy. Poważne pojedyncze skutki uboczne tylko u jednego pacjenta

TABELA 3. Interakcje lekowe między lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym a lekami immunosupresyjnymi [22]

Lek	SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	OBV/PTV/r + DS	GZR/EBR	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB
cyklosporyna	+	+	+	!	–	–	!
takrolimus	+	+	+	!	!	!	!
mykofenolan mofetylu	+	+	+	!	+	+	+
azatiopryna	+	+	+	+	+	+	+
sirolimus	+	+	+	!	!	!	!

DSV – dazabuwir, EBR – elbaswir, GLE – glekaprewir, GZR – grazoprewir, LDV – ledipaswir, OBV – ombitaswir, PIB – pibrentaswir, PTV – parytaprewir, r – rytonawir, SOF – sofosbuwir, VEL – welpataswir, VOX – oksylaprewir

„+” – bez klinicznie istotnych interakcji lekowych, „!” – możliwe interakcje lekowe, wymagane dostosowanie i modyfikacja dawki oraz dodatkowe monitorowanie, „–” – przeciwwskazania do jednoczesnego stosowania leku

zmusiły do przerwania terapii przeciwwirusowej [24]. Najczęściej wybierane schematy terapii przeciwwirusowych po transplantacji nerki opierają się na sofosbuwirze, co wynika z jego znikomych interakcji z inhibitorami kalcyneuryny. W większości przypadków czynność nerki, szacowana na podstawie GFR, wynosi ≥ 30 ml/min, co zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego nie wymaga dostosowywania dawki sofosbuwiru. Niezależnie od czasu trwania terapii (12 vs 24 tygodnie) i wyboru leku towarzyszącego (daklataswir, simeprewir, ledipaswir, interferon pegylowany $\pm$ rybawiryna) niemal wszyscy pacjenci odpowiadają na leczenie, osiągają trwałą odpowiedź wirusologiczną, a poważne działania niepożądane zgłaszane są sporadycznie i nie mają wpływu na czynność nerki przeszczepionej i biorcę [25–28]. Należy jednak pamiętać, że pacjenci kwalifikowani do przeszczepienia, hemodializowani, po transplantacji nerki, z przewlekłymi chorobami narządowymi, szczególnie we wczesnym okresie pooperacyjnym, mają różnego stopnia niewydolność nerki (nerek), co może determinować wybór terapii przeciwwirusowej. W takim przypadku postępowaniem z wyboru może być pangenotypowa terapia glekaprewirem/pibrentaswirem (GLE/PIB). W badaniu MAGELLAN-2 20 biorców nerki leczono GLE/PIB przez 12 tygodni. Wszyscy osiągnęli trwałą odpowiedź wirusologiczną, nie obserwowano epizodu ostrego odrzucania nerki, a niewielkie zmniejszenie podtrzymującej dawki takrolimusu było jedyną modyfikacją w schematach immunosupresji [29]. Alternatywą dla terapii GLE/PIB w przypadku istotnej niewydolności nerek jest grazoprewir/elbaswir (GZR/EBR). W ośrodku berlińskim, poza jednym pacjentem leczonym z powodu wysokiej wirerii HCV przez 16 tygodni, u 10 pacjentów przez 12 tygodni stosowano GZR/EBR, bez rybawiryny. U wszystkich uzyskano negatywną wiręmię 12 tygodni po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego. Mimo zaawansowanej początkowej niewydolności nerki, ze średnim GFR 29 ml/min, nie zgłaszano poważnych działań niepożądanych,

epizodów odrzucania lub progresji niewydolności przeszczepionego narządu [30].

W opisanych pojedynczych przypadkach niepowodzeń terapeutycznych DAA, w schemacie z NS5A, pacjentów z sukcesem poddawano ponownej terapii sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem [31].

Wytyczne EASL dotyczą biorców wszystkich narządów unaczynionych, choć dane dla narządów innych niż nerki są skąpe i pochodzą raczej z kazuistycznych doniesień lub badań na bardzo małej grupie biorców. Liu opisał 12-osobową grupę biorców serca, w tym 7 przewlekle zakażonych HCV przed transplantacją i 5 HCV-ujemnych, którzy otrzymali narząd od dawców HCV-dodatnich. Dwunastotygodniową terapię w schematach sofosbuwir/ledipaswir i sofosbuwir/daklataswir rozpoczęto średnio 50 miesięcy (13–116) po zabiegu transplantacji. Wszyscy pacjenci zakończyli leczenie przeciwwirusowe i uzyskali trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR 12 100%). Ponad połowa (66,7%) pacjentów zgłaszała działania niepożądane, nie miały one jednak istotnego znaczenia klinicznego. Nie obserwowano też powikłań kardiologicznych ani epizodów ostrego odrzucania [32].

Możliwość leczenia przeciwwirusowego dającego szansę na przeszczepienie serca od dawcy HCV-dodatniego może mieć szczególne znaczenie dla biorców ze skrajnie zaawansowaną niewydolnością narządową, u których progresja choroby podstawowej dramatycznie skraca możliwość oczekiwania na optymalny narząd.

W Stanach Zjednoczonych w 2016 r. 18% biorców serca oczekiwało na przeszczepienie ponad 12 miesięcy. Każdego roku kilka procent osób oczekujących na serce jest usuwanych z listy ze względu na progresję choroby, a wiele umiera, nie doczekawszy dawcy.

W pilotażowym badaniu przeprowadzonym w latach 2016–2018 15 biorców serca wyraziło zgodę na przeszczepienie od dawcy HCV-dodatniego, co skróciło średni czas oczekiwania do 11 dni. Ostatecznie zabieg przeszczepienia wykonano u 13 pacjentów, w 69% przypadków potwierdzono aktywację zakażenia HCV,

u 8 z 9 leczonych przeciwwirusowo uzyskano eradykację wirusa, a najczęstsze działania niepożądane związane z terapią, takie jak ból głowy i zmęczenie, były typowe dla leczenia przeciwwirusowego w populacji ogólnej. Nie obserwowano interakcji lekowych. Jeden z pacjentów zmarł w 7. tygodniu terapii z powodu zatorowości płucnej [33]. Skuteczną i bezpieczną 12-tygodniową terapię sofosbuwirem/welpataswirem zastosowano u HCV-ujemnej biorczynie serca, u której w 5. dobie po transplantacji potwierdzono replikację wirusa HCV (genotyp 3) przeniesionego od dawcy. Szybkie rozpoczęcie terapii przeciwwirusowej, w 13. dobie po zabiegu, pozwoliło na uniknięcie powikłań waskulopatii w przeszczepionym sercu, zależnej od przewlekłej infekcji HCV [34, 35]. Amerykańskie Towarzystwo Transplantacyjne rekomenduje przeszczepianie narządów od dawców z dodatnimi przeciwciałami anty-HCV i ujemnym HCV PCR i potwierdza jego bezpieczeństwo.

Oznaczanie materiału genetycznego HCV w transplantacji stało się rutynowym postępowaniem od 2015 r. W pilotażowym badaniu 14 HCV-ujemnych biorców otrzymało narząd anty-HCV+/HCV PCR-. W blisko rocznej obserwacji u 3 pacjentów potwierdzono obecność w surowicy anty-HCV, u żadnego nie stwierdzono replikacji HCV. Z danych *United Network for Organ Sharing* (UNOS) wynika, że w 2016 r. zaakceptowano tylko 3% (7/220) dawców serca anty-HCV+/HCV PCR- [36].

Jeszcze mniej doniesień dotyczy pacjentów po przeszczepieniu płuca. Trwałą odpowiedź przeciwwirusową osiągnął chory leczony sofosbuwirem/ledipaswirem, u którego w 2. dobie po transplantacji płuc potwierdzono przeniesione od dawcy zakażenie HCV. Terapia rozpoczęta w 10. dobie po zabiegu była bezpieczna, nie zgłaszano też istotnych działań niepożądanych [37]. D'Ambrosio i wsp. opisali troje biorców płuca, u których leczenie zakażenia HCV opierało się na schemacie z sofosbuwirem. Leczenie wdrożono po transplantacji, wszyscy pacjenci bez istotnych powikłań zakończyli leczenie przeciwwirusowe eradykacją wirusa [38]. Kolejny przypadek dotyczy pacjenta zakwalifikowanego do przeszczepienia płuc z powodu ich samoistnego włóknienia. Przed transplantacją z powodu przewlekłego WZW C z zaawansowanym włóknieniem wątroby F3 i z obawy przed progresją choroby został skierowany do leczenia przeciwwirusowego. Dwunastotygodniowa terapia sofosbuwirem/ledipaswirem okazała się skuteczna i przebiegała bez powikłań. Dziesięć miesięcy po przeszczepieniu płuc potwierdzono trwałą odpowiedź wirusologiczną [39]. Terapie przeciwwirusowe po przeszczepieniu trzustki najczęściej dotyczą osób po jednoczesnym przeszczepieniu nerki i trzustki. Pojedyncze doniesienia o leczeniu przeciwwirusowym potwierdzają bezpieczeństwo

terapii DAA u tych chorych. W przypadku koinfekcji HBV lub serologicznych cech przebytego WZW B pacjenci po przeszczepieniu narządowym ze względu na leczenie immunosupresyjne wymagają ścisłego monitorowania, a w każdym wątpliwym przypadku – oznaczenia HBV PCR DNA i wyprzedzającego, równoległego bądź awaryjnego leczenia przeciwwirusowego analogiem nukleozydowym lub nukleotydowym [2, 22, 23].

Mimo potwierdzonego bezpieczeństwa DAA u biorców narządów unaczynionych nie można zapominać o niewystępującym w pozostałych grupach osób leczonych przeciwwirusowo ryzyku powikłań immunologicznych związanych z przeszczepionym narządem. Dotychczas poza pojedynczymi przypadkami zależnego od przeciwciał ostrego odrzucania nerki w przebiegu terapii DAA leczenie to, w porównaniu ze schematami interferonowymi, wykazuje istotnie większe bezpieczeństwo immunologiczne. Innym powikłaniem spowodowanym szybkim klirensiem wirerii są pojedyncze przypadki *de novo* i nawrotu glomerulopatii w trakcie i po leczeniu przeciwwirusowym DAA [40–44]. Terapia interferonem pegylowanym ze względu na jego immunostymulujące działanie prowadziła do częstych epizodów ostrego odrzucania. W przypadku terapii DAA baczna uwagę należy zwrócić na stężenia inhibitorów kalcyneuryny w trakcie i po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego. U pacjentów stosujących DAA wahania stężeń leków immunosupresyjnych, nieadekwatna immunosupresja bądź zwiększone stężenia inhibitorów kalcyneuryny mogą odpowiadać za proces odrzucania lub toksyczność leków immunosupresyjnych, co w obu przypadkach prowadzi do zmniejszenia klirensu kreatyniny [45, 46]. Dotychczasowe dane dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów po transplantacji nerki z ogólnopolskiej bazy EpiTer-2 zaprzeczają częstszym epizodom ostrego odrzucania u pacjentów leczonych immunosupresyjnie. Istotne interakcje z inhibitorami kalcyneuryny w bezpieczniejszych terapiach pangenotypowych przestają odgrywać znaczącą rolę i niemal każdemu pacjentowi można zaproponować leczenie przeciwwirusowe. Pozostaje tylko pytanie, czy w każdej najtrudniejszej sytuacji klinicznej w okresie oczekiwania na transplantację powinno się naciskać na jej wybór zamiast cierpliwie przeprowadzić pacjenta przez zabieg przeszczepienia i w krótkim czasie po ustabilizowaniu jego stanu klinicznego, czynności narządu przeszczepionego i stężeń leków immunosupresyjnych zaproponować leczenie przeciwwirusowe [47]. Ten schemat postępowania wydaje się bardziej racjonalny z punktu widzenia bezpieczeństwa i ryzyka przerwania terapii przeciwwirusowej, czego konsekwencją mogłoby być niepowodzenie leczenia i trudność w wyborze schematu ponownej terapii.

Wysoka skuteczność i bezpieczeństwo leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym stwarzają szansę dla biorców wszystkich narządów unaczynionych. Eradykacja wirusa HCV eliminuje powikłania wynikające z przewlekłego zakażenia, wydłuża życie biorców i przeszczepionego narządu, zapobiegając powikłaniom związanym z replikacją wirusa. Możliwość rozpoczęcia leczenia w krótkim okresie po transplantacji pozwala na wykorzystanie narządów od optymalnych dawców HCV-dodatnich, skracając czas oczekiwania na transplantację, co dla biorców z szybką progresją niewydolności narządu może być jedyną nadzieją na przeżycie.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. Polska Grupa Ekspertów HCV. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV dotyczące leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w roku 2018. *Hepatologia* 2018; 18: 1-9.
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. Ladino M, Pedraza F, Roth D. Hepatitis C virus infection in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 2238-46.
5. Jadoul M, Bieber BA, Martin P, et al. Prevalence, incidence, and risk factors for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2019; 95: 939-47.
6. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2018-Hep-C-GL.pdf>
7. Bieber B, Goodkin DA, Nwankwo C, et al. Hepatitis C prevalence and clinical outcomes in the dialysis outcomes and practice patterns study [abstract]. 52nd ERA-EDTA congress, May 28-31, 2015, London, UK.
8. Baid-Agrawal S, Schindler R, Reinke P, et al. Prevalence of occult hepatitis C infection in chronic hemodialysis and kidney transplant patients. *J Hepatol* 2014; 60: 928.
9. Ozkok A, Yildiz A. Hepatitis C virus associated glomerulopathies. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7544-54.
10. Carbone M, Cockwell P, Neuberger J. Hepatitis C and kidney transplantation. *Int J Nephrol* 2011; 2011: 593291.
11. Adinolfi LE, Zampino R, Restivo L, et al. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. *World J Gastroenterol* 2014; 2: 3410-7.
12. Babiker A, Jeudy J, Kligerman S. Risk of cardiovascular disease due to chronic hepatitis C infection: a review. *J Clin Transl Hepatol* 2017; 5: 343-62.
13. Halleck F, Budde K, Duerr M. Transplanting HCV-infected kidneys into uninfected recipients. *N Engl J Med* 2017; 377: 1103-4.
14. Levitsky J, Formica RN, Bloom RD, et al. The American society of transplantation consensus conference on the use of hepatitis C viremic donors in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2017; 17: 2790-802.
15. Zibbell JE, Asher AK, Patel RC, et al. Increases in acute hepatitis C virus infection related to a growing opioid epidemic and associated injection drug use, United States, 2004 to 2014. *Am J Public Health* 2018; 108: 175-81.
16. Moayedi Y, Fan CPS, Gulamhusein A, et al. Current use of hearts from hepatitis C viremic donors. *Circ Heart Fail* 2018; 11: e005276.
17. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017; pii: S0168-8278(17)32273-0.
18. Roth D, Gaynor JJ, Reddy KR, et al. Effect of kidney transplantation on outcomes among patients with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1152.
19. Alric L, Di-Martino V, Selves J, et al. Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1494.
20. van Wagner LB, Baker T, Ahya SN et al. Outcomes of patients with hepatitis C undergoing simultaneous liver- kidney transplantation. *J Hepatol* 2009; 51: 874-80.
21. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11567-83.
22. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018; 69: 461-511.
23. AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 1477-92.
24. Colombo M, Aghemo A, Liu H. Treatment with ledipasvir-sofosbuvir for 12 or 24 weeks in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2017; 166: 109-17.
25. Kamar N, Marion O, Rostaing L, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based antiviral therapy to treat hepatitis C virus infection after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2016; 16: 1474-9.
26. Morales AL, Liriano-Ward L, Tierney AM, et al. Ledipasvir/sofosbuvir is effective and well tolerated in postkidney transplant patients with chronic hepatitis C virus. *Clin Transplant* 2017; 31: e12941.
27. Eisenberger U, Guberina H, Willuweit K, et al. Successful treatment of chronic hepatitis C virus infection with sofosbuvir and ledipasvir in renal transplant recipients. *Transplantation* 2017; 101: 980-6.
28. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sovaldi-epar-product-information_pl.pdf
29. Reau N, Kwo PY, Rhee S, et al. Glecaprevir/pibrentasvir treatment in liver or kidney transplant patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2018; 68: 1298-307.
30. Eisenberger U, Friebe-Kardash J, Guberina H, et al. Treatment with grazoprevir/elbasvir for renal transplant recipients with chronic hepatitis C virus infection and impaired allograft function. *Transplant Direct* 2019; 5: e419.
31. Duerr M, Schrezenmeier EV, Lehner LJ. A prospective study of daclatasvir and sofosbuvir in chronic HCV-infected kidney transplant recipients. *BMC Nephrol* 2019; 20: 36.
32. Liu CH, Chen YS, Wang SS, et al. Sofosbuvir-based interferon-free direct acting antiviral regimens for heart transplant recipients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 289-92.
33. Schlendorf KH, Zalawadiya S, Shah AS, et al. Early outcomes using hepatitis C-positive donors for cardiac transplantation in the era of effective direct-acting anti-viral therapies. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 763-9.
34. Gottlieb RL, Sam T, Wada SY, et al. Rational heart transplant from a hepatitis C donor: new antiviral weapons conquer the trojan horse. *J Card Fail* 2017; 23: 765-7.

35. Gasink LB, Blumberg EA, Localio AR, et al. Hepatitis C virus seropositivity in organ donors and survival in heart transplant recipients. *JAMA* 2006; 296: 1843-50.
36. Patel SR, Madan S, Saeed O, et al. Cardiac transplantation from non-viremic hepatitis C donors. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 1254-60.
37. Halleck F, Budde K, Duerr M. Transplanting HCV-infected kidneys into uninfected recipients. *N Engl J Med* 2017; 377: 1103-4.
38. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rossetti V, et al. Sofosbuvir-based regimens for the treatment of hepatitis C virus in patients who underwent lung transplant: case series and review of the literature. *Liver Int* 2016; 36: 1585-9.
39. Shafii AE, Harris DD, Baz M. Clearance of hepatitis C virus prior to lung transplantation: a case report. *Transplant Proc* 2017; 49: 1682-4.
40. Karkout KA, Sherif SA, Hussein Q, et al. Possible acute rejection associated with the use of the new anti-hepatitis C virus medications. *Avicenna J Med* 2019; 9: 32-4.
41. Gadde S. Antineutrophil cytoplasmic antibody crescentic allograft. *World J Nephrol* 2016; 5: 547-50.
42. Ghosn M, Palmer MB, Najem CB, et al. New onset hepatitis C virus-associated glomerulonephritis following sustained virologic response with direct-acting antiviral therapy. *Clin Nephrol* 2017; 87: 261.
43. Hogan JJ, Lim MA, Palmer MB, et al. Development of proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2017; 66: 658-60.
44. Murakami N, Ding Y, Cohen DJ, et al. Recurrent membranous nephropathy and acute cellular rejection in a patient treated with direct anti-HCV therapy (ledipasvir/sofosbuvir). *Transpl Infect Dis* 2018; 20: e12959.
45. Fernández I, Muñoz-Gómez R, Pascasio JM, et al. Efficacy and tolerability of interferon-free antiviral therapy in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2017; 66: 718-23.
46. Fernández-Ruiz M, Polanco N, García-Santiago A, et al. Impact of anti-HCV direct antiviral agents on graft function and immunosuppressive drug levels in kidney transplant recipients: a call to attention in the mid-term follow-up in a single-center cohort study. *Transpl Int* 2018; 31: 887-99.
47. Cohen-Bucay A, Francis JM, Gordon CE. Timing of hepatitis C virus infection treatment in kidney transplant candidates. *Hemodial Int* 2018; 22 Suppl 1: S61-S70.

PRACA POGLĄDOWA

Leczenie zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C u pacjentów poddawanych substytucyjnej terapii opioidowej

Hepatitis C virus treatment among people receiving opioid substitution therapy

Anita Olczak

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarski,
Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja
Kopernika w Toruniu**ADRES DO KORESPONDENCJI:** Anita Olczak, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, e-mail: anita@cm.umk.pl**STRESZCZENIE**

Uzależnienie od środków odurzających przyjmowanych drogą dożylną jest poważnym problemem społecznym i epidemiologicznym. W kontekście epidemii zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) wykazano, że u 5–10% chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C do zakażenia doszło w czasie przyjmowania dożylnych substancji psychoaktywnych. Obecność przeciwciał anti-HCV stwierdza się u 52% osób, które kiedykolwiek przyjmowały narkotyki drogą dożylną (*people who inject drugs* – PWID). Realizowane w wielu krajach programy redukcji szkód, takie jak wymiana igieł i strzykawek, wsparcie i edukacja na rzecz bezpieczniejszego zażywania narkotyków oraz opioidowa terapia zastępcza (*opiate substitution therapy* – OST), pozwalają w pewnym stopniu ograniczyć szerzenie zakażeń krwionośnych. Nie są one jednak wystarczające, aby zapobiec transmisji HCV, i zdaniem wielu środowisk powinny być uzupełnione intensyfikacją działań na rzecz wykrywania i leczenia zakażeń HCV. Międzynarodowe rekomendacje zalecają leczenie zakażenia HCV u PWID oraz stosujących OST. Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji pomiędzy wszystkimi zarejestrowanymi lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (*direct-acting antiviral* – DAA) oraz lekami stosowanymi w OST.

SŁOWA KLUCZOWE: opioidowa terapia zastępcza, programy redukcji szkód, HCV, DAA.**ABSTRACT**

Intravenous drug abuse is a serious social and epidemiological problem. In the context of the hepatitis C virus (HCV) epidemic, it has been demonstrated that 5-10% of people with chronic hepatitis C have been infected by intravenous drug use. The presence of anti-HCV antibodies is found in 52% with history of intravenous drug using. The harm reduction programs implemented in many countries, such as the exchange of needles and syringes, support and education for safer drug use and opioid substitution therapy (OST), allow to limit the spread of blood-borne infections. However, they are not sufficient to prevent HCV transmission. According to many environments, they should be combined with the intensification of infection detection and early treatment. International guidelines recommend treatment of HCV infection in people who inject drugs (PWID), including those on OST. With respect to approved DAAs, do not have clinically significant interactions with opioid-replacement therapy.

KEY WORDS: opiate substation therapy, harm reduction, hepatitis C virus, direct-acting antiviral.

Narkomania dożylna jest poważnym problemem społecznym i epidemiologicznym. Występujące w populacji osób, które kiedykolwiek przyjmowały narkotyki drogą dożylną (*people who inject drugs* – PWID), zakażenia krwionośne często rozpoznaje się późno, co ogranicza podejmowanie działań na rzecz zapobiegania ich transmisji. Obecność przeciwciał anti-

-HCV stwierdza się u 52,3% osób, które kiedykolwiek dożylnie przyjmowały substancje psychoaktywne, czyli według danych szacunkowych u 80 mln ludzi na świecie [1].

Realizowane w wielu krajach programy redukcji szkód, takie jak wymiana igieł i strzykawek, wsparcie i edukacja na rzecz bezpieczniejszego zażywania nar-

kotyków oraz opioidowa terapia zastępcza, pozwalają w pewnym stopniu ograniczyć szerzenie się zakażeń krwio pochodnych. Programy te są prowadzone jedynie w nielicznych, dużych aglomeracjach i większość ekspertów uważa, że nie są one wystarczające, aby zapobiec transmisji wirusa zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) [2, 3]. W wielu krajach podejmuje się działania na rzecz intensyfikacji wykrywania tych zakażeń oraz wczesnego leczenia osób uzależnionych od środków odurzających. Leczenie substytucyjne osób uzależnionych od opiatów jest metodą o potwierdzonej skuteczności. Obecnie najczęściej w ramach substytucji stosuje się metadon lub buprenorfinę. Opioidowa terapia zastępcza (*opioid substitution therapy* – OST) zapobiega występowaniu zespołu abstynencyjnego, redukuje skutki zdrowotne i społeczne związane z uzależnieniem. Pozytywne efekty są zwykle zauważalne już w pierwszych miesiącach leczenia. Zarówno organizacje międzynarodowe, jak i instytucje państwowe podejmują działania mające na celu zapewnienie szerokiego dostępu do leczenia wszystkim uzależnionym.

Celem leczenia przeciwwirusowego jest osiągnięcie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (*sustained virological response* – SVR), która w 99% przypadków jest równoważna z eradykacją. Wysoka, bez mała stuprocentowa skuteczność terapii daje nadzieję na populacyjną eradykację HCV. Wirusowe zapalenie wątroby typu C jest pierwszą i dotąd jedyną chorobą zakaźną, która pomimo braku skutecznej szczepionki została włączona przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) do programu eliminacji. W myśl planów strategicznych WHO do roku 2030 liczba nowych zakażeń powinna się zmniejszyć o 80%, a liczba zgonów o 65%. Wymaga to jednak zwiększenia wykrywalności z szacowanej obecnie na ponad 5% do 90% oraz leczenia co najmniej 80% zakażonych HCV. Jest to wyzwanie nie tylko dla systemu opieki zdrowotnej, lecz także dla placówek zajmujących się leczeniem uzależnień. Bez wątpienia skuteczne leczenie zakażenia HCV w populacji osób przyjmujących narkotyki dożylnie w połączeniu z szeroko rozumianym leczeniem uzależnień zmniejszy rezerwuuar wirusa, jego transmisję, a w konsekwencji zwiększy szansę na populacyjną eradykację. W wielu krajach leczenie przeciwwirusowe nadal jest dostępne wyłącznie dla chorych, którzy spełniają określone kryteria, takie jak zaawansowanie włókienia wątroby lub abstynencja od środków psychoaktywnych. Pozostaje to w sprzeczności z rekomendacjami AASLD/IDSA (*American Association for the Study of Liver Diseases/Infectious Diseases Society of America*), EASL (*European Association for the Study of the Liver*), INHSU (*International Network on Hepatitis in Substance Users*) oraz WHO,

według których powinno być ono szeroko stosowane w środowiskach o wysokim ryzyku transmisji [4].

Wytyczne dotyczące leczenia osób uzależnionych od narkotyków podkreślają wagę tych działań jako kluczowego elementu profilaktyki szerzenia zakażeń HCV.

Terapia przeciwwirusowa, w której stosuje się leki bezpośrednio działające na HCV, poza wysoką aktywnością wobec wszystkich genotypów wirusa cechuje się wygodnym dawkowaniem, krótkim czasem trwania i bezpieczeństwem. Nie stwierdzono interakcji pomiędzy lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (*direct-acting antiviral* – DAA) oraz stosowanymi w terapii zastępczej metadonem lub buprenorfiną, nie ma konieczności modyfikacji dawkowania [5].

Współpraca z osobami uzależnionymi od środków psychoaktywnych jest trudna i wymaga zaangażowania lekarzy wielu specjalności. Chorzy pomimo OST przyjmują również inne substancje, których nie można skutecznie zastąpić. Nie bez znaczenia są także często współistniejące z narkomanią choroby psychiczne, socjopatie oraz przestępczość. Dobrze zaprojektowane i konsekwentnie realizowane programy redukcji szkód stwarzają możliwość nie tylko wykrywania zakażenia oraz szeroki dostęp do leczenia zakażenia HIV oraz HCV, lecz także opieki po uzyskaniu trwałej odpowiedzi wirusologicznej (*sustained virologic response* – SVR) [6–8].

Metaanalizy z okresu trudnej terapii interferonowej wykazały, że zarówno pod względem stosowania się do zaleceń (*adherence*), jak i skuteczności nie było znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy leczonymi PWID a populacją ogólną [9–13].

Najlepsze efekty uzyskiwano, gdy leczenie przeciwwirusowe było prowadzone równolegle z leczeniem uzależnienia.

Wyniki badań klinicznych, w których oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo DAA u pacjentów leczonych substytucyjnie, pokazują, że szansa na uzyskanie SVR nie jest w tej grupie istotnie niższa w porównaniu z pozostałą populacją. W badaniach rejestracyjnych wszystkich leków DAA uczestniczyli również pacjenci leczeni substytucyjnie, a do niektórych kwalifikowano też osoby aktywnie przyjmujące środki odurzające.

W badaniach ION, w których oceniano skuteczność terapii skojarzonej ledipaswirem i sofosbuwirem (LDV/SOF), wśród 1952 chorych było 70 osób (4%) poddanych terapii substytucyjnej. W porównaniu z pozostałą grupą leczonych nie wykazano różnicy w zakresie adherencji $\geq 80\%$ (93% vs 92%; $p = 1,00$), terminowego zakończenia terapii (97% vs 98%; $p = 0,40$), jak również skuteczności ocenianej jako SVR12 (94% vs 97%, $p = 0,28$). Poważne działania niepożądane odnotowano odpowiednio u 4% i 3% badanych ($p = 0,43$).

Do badania ION-1 zakwalifikowano 196 (23%) pacjentów uzależnionych od różnych substancji odurzających. W czasie leczenia przeciwwirusowego poza terapią substytucyjną 15% używało dodatkowo kanabinoli, a 8% kanabinoli oraz innych środków psychoaktywnych. Nie wykazano różnicy pomiędzy osobami niestosującymi i stosującymi substancje odurzające w czasie terapii przeciwwirusowej w zakresie adherencji $\geq 80\%$, ukończenia leczenia w planowanym terminie, SVR12 oraz poważnych działań niepożądanych. W ciągu 24 tygodni po zakończeniu leczenia nie odnotowano również przypadków ponownego zakażenia HCV. Wyniki badania ION-1 wskazują, że terapia substytucyjna, a nawet przyjmowanie środków odurzających podczas leczenia przeciwwirusowego nie wpływają na jego ukończenie, adherencję, SVR12 lub bezpieczeństwo [14].

Do badania D3FEAT włączono 87 osób zakażonych genotypem 1 HCV, które przyjmowały narkotyki dożylnie w okresie krótszym niż 6 miesięcy przed leczeniem. W badanej grupie 15% przyjmowało codziennie substancje odurzające drogą dożylną, 45% miesiąc przed leczeniem, a 61% w ciągu 6 miesięcy przed terapią. Substytucję opioidową stosowało 71%. Pacjenci zakażeni genotypem 1a HCV otrzymywali dwa razy dziennie przez 12 tygodni terapię 3D (paritaprewir/rytonawir, ombitaswir, dasabuwir), a genotypem 1b HCV terapię 3D w połączeniu z rybawiryną (RBV). Leki wydawano w jednodobowych elektronicznych blistrach rejestrujących czas przyjęcia każdej dawki. Leczenie ukończyło 97% (84/87) osób. Wśród pacjentów, którzy ukończyli terapię, SVR nie uzyskano u 5 chorych, u 3 z powodu nawrotu replikacji. Działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 53% leczonych, u 6% przynajmniej jedno poważne. Ponowne zakażenie HCV wykryto u 2 chorych. Wykazano, że przyjmowanie środków odurzających zarówno w okresie poprzedzającym terapię, jak i w czasie leczenia przeciwwirusowego nie miało wpływu na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej [15].

W 7 badaniach klinicznych 3. fazy, w których stosowano glekaprewir z pibrentaswirem (G/P), uczestniczyło 1819 chorych z przewlekłym zakażeniem genotypami 1-6 HCV [16].

Wśród zakwalifikowanych do leczenia było 61% chorych, którzy nigdy nie przyjmowali środków odurzających, 34% deklaroowało ostatnie przyjęcie narkotyków ponad 12 miesięcy przed rozpoczęciem badań i nie wykryto u nich obecności substancji psychoaktywnych w moczu, a 5% przyjmowało narkotyki w ciągu 12 miesięcy przed wizytą przesiewową lub wykryto u nich obecność substancji psychoaktywnych w moczu. W badanej grupie SVR12 uzyskało 93% ($n/N = 91/98$) osób aktywnie stosujących środki odu-

rzające, 97% ($n/N = 591/610$) abstynentów powyżej 12 miesięcy oraz ponad 99% ($n/N = 1106/1111$) w grupie niemającej kontaktu z narkotykami. Stosowanie się do zaleceń oraz terminowe ukończenie leczenia były niezależne od deklarowanego stosunku do narkotyków ($\geq 96\%$). We wszystkich badanych subpopulacjach niepowodzenia wirusologiczne stwierdzono u nie więcej niż 1,5% osób i nie odnotowano ponownych zakażeń HCV. Poważne działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u co najwyżej 1% pacjentów [17].

Do badania Co-STAR zakwalifikowano 301 osób w trakcie OST z adherencją powyżej 80% zgłoszeń na planowane wizyty. W czasie trwania badania dozwolone było stosowanie środków odurzających. Pacjenci zakażeni genotypem 1, 4 lub 6 HCV byli losowo przydzielani w stosunku 2 : 1 do natychmiastowej (ITG) lub odroczonej (DTG) terapii przeciwwirusowej. W grupie z odroczonym leczeniem przez 12 tygodni stosowano placebo, a następnie grazoprewir z elbaswirem przez kolejne 12 tygodni. W próbkach moczu u 59% uczestników badania wykrywano różne substancje psychoaktywne, w tym u 25% opiaty. Wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, zostali włączeni do zaplanowanej na 3 lata fazy obserwacyjnej. W tej trudnej do leczenia grupie wykazano, że u 97% adherencja utrzymywała się na poziomie powyżej 95%. Na podstawie wywiadów oraz badań laboratoryjnych wykonywanych zarówno w okresie leczenia, jak i 24-miesięcznej obserwacji zażywanie narkotyków utrzymywało się na stałym poziomie. Po zakończeniu terapii DAA 37% przyjmowało środki odurzające we wstrzyknięciach dożylnych. W analizie zmodyfikowanej, z której wykluczono niepowodzenia z innych powodów niż wirusologiczne ($n = 10$) oraz ponowne zakażenia HCV ($n = 5$), SVR12 uzyskano u 95,8% (274/286), co uznano za sukces. W czasie 2-letniej obserwacji ponowne zakażenie wykryto u 10 uczestników, u 3 spośród nich nastąpiła spontaniczna eliminacja wirusa. Częstość reinfekcji w pierwszych 2 latach wynosiła 2,3 na 100 osobołat w całej badanej grupie i 4,6 na 100 osobołat wśród przyjmujących narkotyki dożylnie po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego [18].

SIMPLIFY jest pierwszym międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniem, w którym leczenie przeciwwirusowe stosowano u osób przyjmujących narkotyki drogą dożylną. Zakwalifikowano do niego 103 osoby zakażone genotypem 1-6 HCV, przyjmujące środki odurzające drogą dożylną w okresie krótszym niż 6 miesięcy przed włączeniem do badania. W tej grupie 58% stosowało terapię substytucyjną, 74% przyjmowało środki odurzające drogą dożylną w ciągu 30 dni przed wizytą przesiewową. Wszyscy otrzymywali sofosbuwir z welpataswirem raz na dobę przez 12 tygodni. Pacjenci otrzymywali lek w tygodniowych elektronicz-

nych blistrach, co pozwalało na precyzyjną rejestrację przyjmowanych dawek. Leczenie ukończyło 100 ze 103 (97%) osób, a mediana adherencji w badanej grupie wynosiła 94% i zmniejszała się w czasie. Wykazano korelację pomiędzy stosowaniem dożylnych substancji stymulujących, takich jak amfetamina i/lub kokaina, w czasie, a nawet tylko w dniu rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego i niską adherencją. Nieprawidłowe przyjmowanie leków, definiowane jako odchylenie dobowego czasu dawkowania o co najmniej 240 min, było niezależnie związane z przyjmowaniem substancji stymulujących, jak również niższym poziomem wykształcenia. W badanej grupie leczenie ukończyło 99 ze 103 (96%) osób, wszystkie uzyskały SVR12 (99/99; 100%). Niską adherencję (< 90%) stwierdzono u 33 (32%) chorych i nie odnotowano zależności pomiędzy stopniem adherencji a uzyskaniem SVR (94% vs 94%, $p = 0,944$). W badanej grupie nie było niepowodzeń wirusologicznych, w jednym przypadku wystąpił nawrót lub podejrzenie ponownego zakażenia HCV (badania różnicujące w toku). Wykazano, że adherencja nie jest istotnym predyktorem uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej [19].

Ostatnio ukazało się również kilka prac dotyczących skuteczności leczenia przeciwwirusowego u pacjentów uzależnionych od substancji psychoaktywnych w codziennej praktyce klinicznej (*real-life*). Autorzy wszystkich publikowanych badań wskazują, że narkomania nie jest prognostycznie niekorzystnym markerem adherencji, zgłaszania się na badania kontrolne oraz nie ma istotnego wpływu na skuteczność ocenianą jako SVR12. W zależności od badanej grupy terapię DAA zakończyło w terminie 93–100%, a SVR12 uzyskano u 86–90% leczonych. W niektórych badaniach tego typu wykazano, że w porównaniu z wynikami badań klinicznych 3. fazy skuteczność terapii DAA była istotnie niższa, co w znacznej mierze wynikało z braku możliwości ostatecznej oceny. W analizie zmodyfikowanej ITT po wykluczeniu z niej pacjentów, u których po raz ostatni oznaczono HCV RNA w dniu zakończenia terapii, SVR12 uzyskano u 91% leczonych [20–31]. Znacznie lepsze efekty uzyskiwano, gdy leczenie przeciwwirusowe było prowadzone przez zespoły wielospecjalistyczne.

W metaanalizie opracowanej przez Hajarizadeh i wsp. podsumowano wyniki 38 różnych badań, w których DAA stosowano łącznie u 3634 chorych uzależnionych od narkotyków. W 21 badaniach leczono 1408 osób przyjmujących środki odurzające w ciągu 6 miesięcy przed lub w czasie terapii DAA, w 36 badaniach stosowano DAA u 2987 osób otrzymujących substytucję opioidową, w 8 badaniach leczono 670 pacjentów przyjmujących aktywnie narkotyki drogą dożylną. Leczenie ukończyło odpowiednio 97,5%

(95% CI: 96,6–98,3), 97,4% (95% CI: 96,5–98,3) i 96,9% (95% CI: 95,6–98,2) uczestników, a SVR uzyskano odpowiednio u 87,7% (95% CI: 84,2–91,3), 90,7% (95% CI: 88,5–93,0) i 87,4% (95% CI: 82,0–92,8). Analiza metaregresji wykazała, że skuteczność terapii była wyższa w badaniach klinicznych niż obserwacyjnych ($p = 0,006$) [32].

Podsumowując – wyniki publikowanych badań w pełni uzasadniają wdrożenie rekomendacji dotyczących preferencyjnego leczenia PWID. Terapia powinna być poprzedzona oceną potrzeb w zakresie leczenia substytucyjnego i prowadzona przez wielospecjalistyczne zespoły. Światowe badania, w których terapię DAA stosowano u osób leczonych substytucyjnie, wskazują, że adherencja, ukończenie terapii w określonym terminie oraz SVR nie różnią się istotnie od stwierdzanych w populacji ogólnej. Istotnym czynnikiem ryzyka ponownego zakażenia HCV po skutecznym leczeniu przeciwwirusowym jest przyjmowanie środków odurzających drogą dożylną. W zależności od badanej grupy, liczby uczestników oraz czasu obserwacji ryzyko to oceniono na 4,9–6,4 na 100 osobolat.

Sytuację może poprawić konsekwentna realizacja zadań w ramach programów redukcji szkód [33]. Dostępność terapii substytucyjnej oraz wymiany igieł i strzykawek jest niewystarczająca i może z nich korzystać niewiele ponad 50% PWID.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health* 2017; 5: e1192–207.
2. Turner KM, Hutchinson S, Vickerman P, et al. The impact of needle and syringe provision and opiate substitution therapy on the incidence of hepatitis C in injecting drug users: pooling of UK evidence. *Addiction* 2011; 106: 1978–88.
3. Palmateer N, Kimber J, Hickman M, et al. Evidence for effectiveness of sterile injecting equipment provision in preventing hepatitis C and human immunodeficiency virus transmission among injecting drug users: a review of reviews. *Addiction* 2010; 105: 844–59.
4. Meemken L, Hanhoff N, Tseng A, et al. Drug-drug interactions with antiviral agents in people who inject drugs requiring substitution therapy. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 796–807.
5. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C (2018). Available at: <http://www.HCVguidelines.org> (Accessed: 30.09.2018).
6. European Association for the Study of the Liver EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018; 69: 461–511.

7. Grebely J, Bruggmann P, Treloar C, et al. Expanding access to prevention, care and treatment for hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Int J Drug Policy* 2015; 26: 893-8.
8. Grebely J, Robaey G, Bruggmann P, et al. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Int J Drug Policy* 2015; 26: 1028-38.
9. Elsherif O, Bannan C, Keating S, et al. Outcomes from a large 10 year hepatitis C treatment programme in people who inject drugs. No effect of recent or former injecting drug use on treatment adherence or therapeutic response. *PLoS One* 2017; 12: e0178398.
10. Grebely J, Dalgard O, Cunningham EB, et al.; ACTIVATE Study Group. Efficacy of response-guided directly observed pegylated interferon and self-administered ribavirin for people who inject drugs with hepatitis C virus genotype 2/3 infection: The ACTIVATE study. *Int J Drug Policy* 2017; 47: 177-86.
11. Zanini B, Covolo L, Donato F, Lanzini A. Effectiveness and tolerability of combination treatment of chronic hepatitis C in illicit drug users: meta-analysis of prospective studies. *Clin Ther* 2010; 32: 2139-59.
12. Ebner N, Wanner C, Winklbaur B, et al. Retention rate and side effects in a prospective trial on hepatitis C treatment with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in opioid-dependent patients. *Addict Biol* 2009; 14: 227-37.
13. Cunningham EB, Hajarizadeh B, Dalgard O, et al.; ACTIVATE Study Group. Adherence to response-guided pegylated interferon and ribavirin for people who inject drugs with hepatitis C virus genotype 2/3 infection; the ACTIVATE study. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 420.
14. Grebely J, Mauss S, Brown A, et al. Efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic HCV genotype 1 infection receiving opioid substitution therapy: analysis of phase 3 ION trials. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 1405-11.
15. Grebely J, Conway B, Cunningham EB, et al.; D3FEAT Study Group. Paritaprevir, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir with and without ribavirin in people with HCV genotype 1 and recent injecting drug use or receiving opioid substitution therapy. *Int J Drug Policy* 2018; 62: 94-103.
16. Grebely J, Dore GJ, Alami NN, et al. Safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic hepatitis C genotypes 1-6 receiving opioid substitution therapy. *Int J Drug Policy* 2019; 66: 73-9.
17. Foster GR, Dore GJ, Wang S, et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic HCV and recent drug use. An integrated analysis of 7 phase III studies. *Drug Alcohol Depend* 2019; 94: 487-94.
18. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, et al. Elbasvir-grazoprevir to treat hepatitis C virus infection in persons receiving opioid agonist therapy: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2016; 165: 625-34.
19. Cunningham EB, Amin J, Feld JJ, et al.; SIMPLIFY study group. Adherence to sofosbuvir and velpatasvir among people with chronic HCV infection and recent injection drug use: The SIMPLIFY study. *Int J Drug Policy* 2018; 62: 14-23.
20. Bouscaillou J, Kikvidze T, Butsashvili M, et al. Direct acting antiviral-based treatment of hepatitis C virus infection among people who inject drugs in Georgia: A prospective cohort study. *Int J Drug Policy* 2018; 62: 104-11.
21. Alimohammadi A, Holeksa J, Thiam A, et al. Real-world efficacy of direct-acting antiviral therapy for hcv infection affecting people who inject drugs delivered in a multidisciplinary setting. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5: ofy120.
22. Martin NK, Foster GR, Vilar J, et al. HCV treatment rates and sustained viral response among people who inject drugs in seven UK sites: real world results and modelling of treatment impact. *J Viral Hepat* 2015; 22: 399-408.
23. Norton BL, Fleming J, Bachhuber MA, et al. High HCV cure rates for people who use drugs treated with direct acting antiviral therapy at an urban primary care clinic. *Int J Drug Policy* 2017; 47: 196-201.
24. Mason K, Dodd Z, Guyton M, et al. Understanding real-world adherence in the directly acting antiviral era: A prospective evaluation of adherence among people with a history of drug use at a community-based program in Toronto, Canada. *Int J Drug Policy* 2017; 47: 202-8.
25. Butner JL, Gupta N, Fabian C, et al. Onsite treatment of HCV infection with direct acting antivirals within an opioid treatment program. *J Subst Abuse Treat* 2017; 75: 49-53.
26. Salazar-Vizcaya L, Wandeler G, Fehr J, et al.; Swiss HIV Cohort Study. Impact of direct-acting antivirals on the burden of hcv infection among persons who inject drugs and men who have sex with men in the Swiss HIV Cohort Study. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5: ofy154.
27. Christensen S, Schober A, Mauss S, et al. DAA-treatment of HCV-infected patients on opioid substitution therapy (OST): does the clinical matter? Data from the German Hepatitis C – Registry (DHC-R). *Hepatology* 2016; 64, S1: 982A-3A.
28. Scherz N, Brunner N, Bruggmann PP. Direct-acting antivirals in patients in opioid substitution therapy and heroin assisted treatment: real life data. *J Hepatol* 2017; 6: S726.
29. Boyle A, Marra F, Fox R, et al. Partial directly observed therapy with ombitasvir/paritaprevir based regimens allows for successful treatment of patients on daily supervised methadone. *J Hepatol* 2017; 66: S282.
30. Bielen R, Moreno C, Van Vlierberghe H, et al. Belgian experience with direct acting antivirals in people who inject drugs. *Drug Alcohol Depend* 2017; 177: 214-20.
31. Dimova RB, Zeremski M, Jacobson IM, et al. Determinants of hepatitis C virus treatment completion and efficacy in drug users assessed by meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 806-16.
32. Hajarizadeh B, Cunningham EB, Reid H, et al. Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C among people who use or inject drugs: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 754-67.
33. Islam N, Krajden M, Shoveller J, et al.; British Columbia Hepatitis Testers Cohort (BC-HTC) team. Incidence, risk factors, and prevention of hepatitis C reinfection: a population-based cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 200-10.

PRACA POGLĄDOWA

Czy leczenie przeciwwirusowe zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C zwiększa ryzyko wystąpienia lub nawrotu raka wątrobowokomórkowego?

Does anti-hepatitis C virus treatment increase risk of occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma?

Marta Wawrzynowicz-Syczewska

Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby,
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

ADRES DO KORESPONDENCJI: Marta Wawrzynowicz-Syczewska, Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, e-mail: hepatologia@spwsz.szczecin.pl

STRESZCZENIE

Wprowadzenie doustnych, bezpośrednio działających leków przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (*direct-acting antivirals* – DAAs) radykalnie zmieniło terapię przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, pozwalając na osiągnięcie ponad 95-procentowej skuteczności w eliminowaniu HCV (*hepatitis C virus*) i umożliwiając leczenie pacjentów dotychczas dyskwalifikowanych z kuracji przeciwwirusowych z powodu zaawansowania procesu chorobowego. Doświadczenia ze stosowania interferonu dostarczyły niepodważalnych dowodów na korzystny wpływ trwałej odpowiedzi na leczenie (*sustained viral response* – SVR) na naturalny przebieg zakażenia HCV, hamowanie progresji do marskości wątroby i w konsekwencji zmniejszenie zachorowalności na pierwotnego raka wątroby (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Wydawało się, że podobnego efektu w zakresie SVR należy oczekiwać po zastosowaniu DAAs. O ile hamowanie postępu włóknienia wątrobowego po wyleczeniu z zakażenia HCV od początku nie budziło wątpliwości, to zaskoczeniem były doniesienia o wpływie DAAs na wzrost zachorowań na HCC. W 2016 r. pojawiły się pierwsze publikacje o nadspodziewanie wysokiej zapadalności na HCC po zakończonym leczeniu DAAs u osób z marskością wątroby oraz o częstszej wznowie HCC po transplantacji wątroby u pacjentów uprzednio leczonych lekami bezinterferonowymi. Po opublikowaniu tych wstępnych doniesień podjęto liczne badania w ośrodkach zajmujących się terapią HCV, a przedstawiane wyniki były bardzo zróżnicowane – od braku związku HCC z terapią DAAs po możliwy udział DAAs w rozwoju nowotworzenia. Należy podkreślić bardzo dużą heterogenność metodologiczną publikowanych badań, zarówno co do zróżnicowania leczonych populacji, definicji HCC, różnych sposobów leczenia chirurgicznego HCC, jak i zróżnicowania morfologicznego samego nowotworu. Pomimo stopniowego rozwiewania wątpliwości zagadnienie to jest nadal przedmiotem pewnych kontrowersji.

SŁOWA KLUCZOWE: rak wątrobowokomórkowy, bezpośrednio działające leki anty-HCV, *de novo* HCC, wznowa HCC.

ABSTRACT

Introduction of direct-acting all oral antivirals (DAAs) totally changed therapy against HCV allowing to achieve almost complete treatment response and to treat patients with contraindications to previous therapeutic modalities. Experience obtained in the interferon era gave robust scientific evidence of the beneficial role of sustained viral response (SVR) on disease progression and decreased incidence of hepatocellular carcinoma (HCC). The same impact of SVR from DAAs was obviously expected, therefore suggestions that these drugs may accelerate the occurrence of HCC caused some concern and uncertainty. Preliminary reports from 2016 showed unexpectedly high appearance of *de novo* HCC (occurrence) as well as the increased reappearance of HCC in subjects who had radical surgery and subsequent antiviral treatment (recurrence). These initial observations were very quickly followed by the numerous larger studies which presented quite contradictory results – from no relationship between HCC development and DAAs treatment to the data supporting possible role of DAAs in cancer promotion. Most of the controversies are caused by the heterogeneity of the studied populations, differences in the inclusion and exclusion criteria, variations in the follow-up time, different tumor characteristics, the type of curative HCC treatment, timeframe between HCC treatment and DAAs therapy, etc. Despite growing evidence of the beneficial role of SVR on the course of liver disease, a debate on the impact of DAAs on HCC development is still ongoing and is worth discussing.

KEY WORDS: hepatocellular carcinoma, direct-acting antivirals, occurrence, recurrence.

Rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) jest piątym co do częstości występowania nowotworem na świecie i trzecią przyczyną zgonu z powodu nowotworów. Najczęściej rozwija się na podłożu wątroby marskiej. W krajach Dalekiego Wschodu główną przyczyną rozwoju marskości wątroby i HCC jest wirus zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV), a w krajach europejskich i w Stanach Zjednoczonych dominuje etiologia HCV (*hepatitis C virus*). Badania nad naturalnym przebiegiem zakażenia HCV wykazały, że roczne ryzyko zachorowania na *de novo* HCC (*occurrence*) u chorych nieleczonych, z dokonaną marskością wątroby, wynosi 2–8% [1]. Stwierdzono również, że u osób zakażonych HCV ryzyko wznowy HCC (*recurrence*) po 5 latach od leczenia chirurgicznego wynosi od 10–15% (po przeszczepieniu wątroby) do 70% po takich zabiegach, jak resekcja czy termoblacja [2]. W dobie leczenia interferonem zaobserwowano, że u osób z dokonaną marskością wątroby, które w wyniku terapii osiągnęły SVR, ryzyko powstania HCC znacząco maleje, ale nie ustępuje całkowicie i wynosi ok. 1,2–1,4%/rok [3]. Dlatego sporym zaskoczeniem było doniesienie autorów włoskich o nad wyraz wysokim odsetku *de novo* HCC po leczeniu z wykorzystaniem bezpośrednio działających leków przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (*direct-acting antivirals* – DAAs), wynoszącym 3,2% po 6 miesiącach od zakończenia terapii, a także o dużym odsetku (29%) nawrotów HCC po leczeniu chirurgicznym u osób poddanych następnie kuracji bezinterferonowej [4]. Podobnie niepokojących obserwacji dokonali autorzy hiszpańscy, którzy stwierdzili pojawienie się HCC u 7,4% leczonych DAAs w ciągu roku od osiągnięcia SVR [5]. Autorzy z ośrodka w Barcelonie informowali o wysokim odsetku chorych z nawrotem HCC po leczeniu chirurgicznym, wynoszącym 27,3% leczonych DAAs, z medianą obserwacji 5,7 miesiąca od zakończenia leczenia przeciwwirusowego. Im krótszy był czas od zabiegu chirurgicznego do podjęcia terapii DAAs, tym większe było ryzyko nawrotu HCC (ponad 40%, jeżeli leczenie było podjęte w czasie krótszym niż 4 miesiące od zabiegu) [6]. Kolejnym doniesieniem wspierającym tezę o przyczynianiu się stosowania leków bezinterferonowych do rozwoju HCC u osób z marskością wątroby była publikacja autorów austriackich Kozbial i wsp. o skumulowanym odsetku powstawania *de novo* HCC wynoszącym 6,6% po 48-tygodniowej obserwacji od zakończenia leczenia. Co ciekawe, odsetek ten był wprawdzie nieco niższy, ale również istotnie wysoki (5,2%) u pacjentów, którzy osiągnęli SVR [7]. Ponieważ skumulowane ryzyko rozwoju HCC u osób po pomyślnym leczeniu interferonem nie przekraczało 1,4%, a okazało się istotnie wyższe u osób leczonych DAAs, wysunięto podejrzenie, że

leki bezpośrednio działające mogą w jakiś sposób przyspieszać rozwój raka u pacjentów z marskością wątroby, a także wpływać niekorzystnie na ryzyko jego wznowy. Do chwili obecnej sformułowano kilka hipotez na poparcie tej tezy. Wszystkie dotychczas zaproponowane molekularne mechanizmy tego zjawiska skupiają się wokół koncepcji upośledzonego nadzoru immunologicznego po nagłym zahamowaniu replikacji HCV [8].

Jednym z postulowanych mechanizmów mogących promować rozwój HCC jest spadek aktywacji interferonu, zahamowanie stymulacji receptorów dla interferonu i genów stymulowanych interferonem (*interferon-stimulated gene* – ISG) w wyniku nagłego klirensu HCV RNA. Ponieważ interferon cechuje się pewnym potencjałem przeciwnowotworowym, co jest wykorzystywane w onkologii w leczeniu zarówno chorób rozrostowych krwi, jak i guzów litych, jego nagły niedobór ma sprzyjać rozwojowi komórek nowotworowych. Mogłoby to tłumaczyć różnice w rozwoju HCC po osiągnięciu SVR u osób leczonych interferonem i DAAs, bo jak wiadomo, leki bezpośrednio działające nie mają żadnych właściwości antyproliferacyjnych i antyangiogennych, przez co ich stosowanie w marskości wątroby nie wpływa na zmniejszenie ryzyka rozwoju HCC.

Kolejnym proponowanym mechanizmem rozwoju HCC jest zachwianie równowagi immunologicznej w wyniku nagłego spadku wirerii HCV poprzez obniżenie liczby komórek NK i ich właściwości cytotoksycznych, a w konsekwencji upośledzenie nadzoru nad powstającymi komórkami nowotworowymi [9]. Spośród mediatorów immunologicznych, które wykazują wyższą ekspresję u chorych z HCC niż u chorych bez nowotworu po leczeniu DAAs, największe znaczenie miałby mieć czynnik nekrozy guzów (*tumor necrosis factor α* – TNF- α) [10].

W niedawno przedstawionych badaniach wykazano, że w czasie leczenia DAAs i do 3 miesięcy po zakończeniu terapii dochodzi do zwiększenia stężenia naczyniowego czynnika wzrostu (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), będącego silnym stymulatorem angiogenezy. U osób predysponowanych, z bardzo zaawansowanym włóknieniem i nasilonym krążeniem obocznym, które wyjściowo mają patologiczną aktywację szlaków angiogenezy, dodatkowa indukcja VEGF przez DAAs może wyzwoić proces nowotworzenia w obrębie guzków regeneracyjnych [11].

Należy podkreślić, że żaden z proponowanych mechanizmów powstawania HCC na skutek terapii DAAs nie wyszedł poza obszar spekulacji. Obecnie nie można przedstawić naukowych dowodów na poparcie którejkolwiek z hipotez. Konieczne staje się znalezienie takiego biomarkera HCC, który skutecznie pomógłby wyselekcjonować chorych z grupy zwiększonego ryzyka rozwoju HCC lub nawrotu raka po leczeniu chi-

rurgicznym i objąć takich chorych ścisłym nadzorem onkologicznym. Alfa-fetoproteina (AFP) spełnia te oczekiwania tylko u części pacjentów, a oznaczanie innych markerów, takich jak chociażby mikro-RNA czy angiopoetyna 2, nadal stwarza trudności techniczne.

W ślad za wstępnymi publikacjami o wzroście liczby zachorowań na HCC po leczeniu marskości wątroby z zastosowaniem DAAs zaczęły się pojawiać doniesienia niepotwierdzające takich zależności. Warto podkreślić, że częściej dotyczyły one analiz znacznie większych grup chorych oraz obejmowały dłuższy czas obserwacji po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego. Kanwal i wsp. w grupie leczonych DAAs, liczącej 22 500 osób, ocenili skumulowane ryzyko rozwoju HCC na 1,2%, a więc porównywalne z wynikiem w grupie chorych leczonych interferonem. Obliczyli, że u osób, które osiągnęły SVR, ryzyko to, wynoszące 0,9%, było niższe o 76% niż u pacjentów bez SVR (2,9%), co potwierdza oczekiwane korzyści z eliminacji HCV w kontekście hamowania rozwoju HCC [12]. W dużym badaniu typu *real-world* z zastosowaniem DAAs, do którego włączono ponad 4000 osób, *de novo* HCC po 18 miesiącach obserwacji odnotowano u 0,93% pacjentów. Autorzy stwierdzili ponadto, że rozwój HCC dotyczył głównie chorych z marskością wątroby i był niezależny od osiągnięcia SVR [13]. Podobnie nie znaleziono związku między leczeniem DAAs a rozwojem HCC w grupie 406 osób ze zdekompenowaną marskością wątroby, leczonych w ramach angielskiego programu rozszerzonego dostępu. Uznano ponadto, że HCC, który objawił się w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia, był obecny, ale niezdiagnozowany przed rozpoczęciem terapii [14].

W żadnym z doniesień na temat wystąpienia *de novo* HCC u osób po leczeniu bezinterferonowym nie stwierdzono, aby ryzyko to, wynoszące 2–8%, było znacząco wyższe w porównaniu z populacją pacjentów nieleczonych. Można zatem podsumować, że ryzyko rozwoju *de novo* HCC w bezpośrednim okresie po zakończeniu leczenia DAAs jest podobne do ryzyka wystąpienia raka u osób nieleczonych i pomimo skutecznego efektu przeciwwirusowego znacząco nie maleje. Dotyczy ono chorych z marskością wątroby i jest tym większe, im wyższy jest stopień dekompensacji funkcji wątroby. Dodatkowe czynniki ryzyka rozwoju HCC to genotyp 3, współistniejąca cukrzyca i inne cechy zespołu metabolicznego oraz współzakażenie HIV. Nie ma jednocześnie żadnych dowodów na to, że u osób leczonych DAAs ryzyko powstania HCC jest istotnie wyższe. Wydaje się, że spadek zachorowań na HCC nie nastąpi od razu. Do osiągnięcia wyraźnego efektu przeciwnowotworowego po uzyskaniu SVR konieczny jest dłuższy czas obserwacji i z każdym rokiem wyniki badań będą coraz bardziej przekonujące,

jak chociażby u Calvaruso i wsp., którzy wykazali, że klirens HCV w wyniku stosowania DAAs wiązał się ze spadkiem zachorowań na HCC po 14 miesiącach obserwacji [15]. Należy też podkreślić, że mniejsze ryzyko rozwoju HCC u osób z marskością wątroby leczonych interferonem wynikało z innego charakteru lezonej populacji. Obecnie do leczenia DAAs mogą być kwalifikowani chorzy ze zdekompenowaną chorobą wątroby, chorobą nowotworową, nadużywający alkoholu, zaawansowani wiekiem, ze współistniejącą niedomogą nerek, co zazwyczaj stanowiło podstawę do dyskwalifikacji z leczenia interferonem i rybawiryną. Porównywanie odległych wyników leczenia DAAs i interferonem w tak zróżnicowanych populacjach budzi uzasadnione wątpliwości. Ponadto w większości badań z użyciem DAAs z oczywistych względów nie było grupy kontrolnej.

Podobne ograniczenia metodologiczne cechowały badania nad wznową HCC po leczeniu chirurgicznym u osób poddanych następnie leczeniu przeciwwirusowemu. W pierwszych miesiącach doświadczeń z lekami bezinterferonowymi pojawiło się wiele wątpliwości, czy chorzy z wywiadem w kierunku HCC, poddani radykalnemu leczeniu chirurgicznemu (przeszczepienie wątroby, resekcja, termioablacja) odnoszą rzeczywistą korzyść z leczenia DAAs, czy odwrotnie – narażeni są na zwiększone ryzyko nawrotu HCC. Ukazujące się badania istotnie różniły się liczebnością grup, doborem chorych pod kątem zaawansowania choroby wątroby, rodzajem stosowanego leczenia chirurgicznego, długością okresu obserwacji, czasem od operacji do momentu włączenia terapii przeciwwirusowej, zaawansowaniem nowotworu i wieloma innymi parametrami. Pierwszą publikacją podającą w wątpliwość bezpieczeństwo leczenia DAAs po leczeniu chirurgicznym HCC było doniesienie Reig i wsp. z 2016 r., w którym u 16 spośród 58 (27,6%) osób leczonych przeciwwirusowo w krótkim czasie doszło do wznowy HCC [6]. Po roku ci sami autorzy przedstawili wyniki dotyczące większej liczby chorych i obejmujące dłuższy czas obserwacji i potwierdzili wstępne doniesienia o związku pomiędzy leczeniem DAAs a szybszym i agresywniejszym nawrotem nowotworu, lezonego uprzednio chirurgicznie [16]. W innych pracach ryzyko nawrotu HCC po resekcji lub termioablacji było bardzo zbliżone – 29–30% leczonych w ciągu 24–48 tygodni po rozpoczęciu terapii DAAs [4, 13]. Wznowa częściej dotyczyła ludzi młodych i chorych z większym zaawansowaniem włókienia wątrobowego. Również wznowa HCC po transplantacji wątroby miałyby być częstsza u osób leczonych DAAs w porównaniu z nieleczonymi. Yang i wsp. stwierdzili, że nawrót HCC w grupie leczonych DAAs w okresie przed przeszczepieniem ogółem występował u 27,8% osób leczonych

i tylko u 9,5% pacjentów nieleczonych. Do nawrotu zwykle dochodziło w pierwszych 6 miesiącach po transplantacji (nawet u 80% leczonych bezinterferonowo!), a lokalizacja HCC była na ogół pozawątrobowa [17]. W tym miejscu można dyskutować nad zasadnością terminu „nawrót”. Pozawątrobowa manifestacja HCC sugeruje raczej przerzut raka, być może niezdiagnozowany przed zabiegiem przeszczepienia.

Podobnie jak w przypadku wystąpienia *de novo* HCC, również w odniesieniu do nawrotu nowotworu bardzo szybko pojawiły się analizy zaprzeczające jakimkolwiek związkowi pomiędzy wznową HCC a leczeniem DAAs. Autorzy z ośrodka belgijskiego potwierdzili wprawdzie wysoki odsetek wczesnej wznowy HCC u osób leczonych DAAs (15% w ciągu pierwszych 6 miesięcy od zakończenia leczenia), ale dotyczyło to tylko chorych po resekcji lub termoablacji, a nie po transplantacji wątroby [18]. W innej publikacji Huang i wsp. nie wykazali, aby w grupie chorych leczonych DAAs odsetek nawrotów raka był wyższy niż w grupie pacjentów nieleczonych (47,0% vs 49,8%) po roku od radykalnego leczenia lokoregionalnego. Ponadto w grupie chorych poddanych leczeniu przeciwirusowemu zanotowano mniej zgonów i mniej skreśleń z listy oczekujących na przeszczepienie z powodu progresji HCC [19]. W dużym badaniu francuskim CUPILT wśród osób poddanych miejscowemu leczeniu chirurgicznemu HCC jako pomostowi do transplantacji częstość wznowy HCC u leczonych DAAs oceniono na 2,2% po średnim okresie obserwacji wynoszącym 7 miesięcy, i była ona podobna jak u osób nieleczonych [20]. Inni badacze w ogóle nie odnotowali wznowy HCC u osób leczonych DAAs i uznali, że obawy są wyolbrzymione i mogą wpłynąć na błędne decyzje terapeutyczne [21, 22].

Biorąc pod uwagę ryzyko wznowy HCC u osób HCV-dodatnich poddanych radykalnemu leczeniu chirurgicznemu, wynoszące od 20% po pół roku od resekcji lub termoablacji [23] do 70% w ciągu 5 lat obserwacji od zabiegu [2], oraz zbliżone odsetki wznowy u osób poddanych leczeniu DAAs można stwierdzić, że leczenie bezinterferonowe nie zapobiega wystąpieniu wznowy HCC, zwłaszcza we wczesnym okresie po leczeniu chirurgicznym, ale też nie ma żadnych dowodów na to, że ryzyko to zwiększa. Czynniki ryzyka wznowy HCC mogą być różne, np. niepowodzenie leczenia przeciwirusowego, duże stężenie AFP, wcześniejsze epizody nawrotu HCC po leczeniu chirurgicznym w wywiadzie, leczenie chirurgiczne z założenia nieradykalne (chemoembolizacja). Z uwagi na to, że większość przypadków wznowy HCC występuje w ciągu pierwszych 6 miesięcy od radykalnego leczenia chirurgicznego, sugeruje się odroczenie leczenia bezinterferonowego na ten okres, a nawet na 12 mie-

sięcy, w celu uniknięcia podejrzeń, że DAAs mogły spowodować wzrost ryzyka nawrotu [24]. Zalecenie to znalazło wyraz także w rekomendacjach Polskiej Grupy Ekspertów HCV [25]. Jeżeli nie ma pilnej konieczności leczenia reinfekcji HCV po przeszczepieniu wątroby, które wykonano z powodów onkologicznych, również w tym przypadku warto odroczyć terapię DAAs o 6–12 miesięcy.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Bruix J, Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.
2. Villanueva A, Minguez B, Forner A, Reig M, Llovet JM. Hepatocellular carcinoma: novel molecular approaches for diagnosis, prognosis and therapy. *Ann Rev Med* 2010; 61: 317-28.
3. Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients and advanced cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 52: 652-7.
4. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016; 65: 727-33.
5. Cardoso H, Vale AM, Rodrigues S, et al. High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis. *J Hepatol* 2016; 65: 1070-1.
6. Reig M, Mariño Z, Perello C, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016; 65: 719-26.
7. Kozbial K, Moser S, Schwarzer R, et al. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with sustained virologic response following interferon-free direct-acting antiviral treatment. *J Hepatol* 2016; 65: 856-8.
8. Kanda T, Matsuoka S, Moriyama M. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-infected patients after sustained virological response. *Hepatol Int* 2018; 12: 90-3.
9. Grandhe S, Frenette CT. Occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 13: 421-5.
10. Debes JD, van Tilborg M, Groothuisink ZMA, et al. Levels of cytokines in serum associate with development of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection treated with direct-acting antivirals. *Gastroenterology* 2018; 154: 515-7.
11. Villani R, Facciorusso A, Bellanti F, et al. Rapidly reduced inflammation but increase serum VEGF level: a rationale for tumor risk during anti-HCV treatment. *PLoS One* 2016; 11: e0167934.
12. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, et al. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2017; 153: 996-1005.
13. Calleja JL, Crespo J, Rincon D, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol* 2017; 66: 1138-48.

14. Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, et al. HCV Research UK. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016; 65: 741-7.
15. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, et al. Rete Sicilia Selezione Terapia-HCV (RESIST-HCV). Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-associated cirrhosis treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2018; 155: 411-21.
16. Reig M, Mariño Z, Perello C, et al. Tumor recurrence after interferon-free treatment for hepatitis C in patients with previously treated hepatocellular carcinoma discloses a more aggressive pattern and faster tumor growth. *J Hepatol* 2017; 66: S20.
17. Yang JD, Aql BA, Pungpapong S, et al. Direct acting antiviral therapy and tumor recurrence after liver transplantation for hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016; 65: 859-60.
18. Bielen R, Moreno C, Van Vlierberghe H, et al. The risk of early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C-infected patients treated with direct-acting antivirals with and without pegylated interferon: a Belgian experience. *J Viral Hepat* 2017; 24: 976-81.
19. Huang AC, Mehta N, Dodge JL, et al. Direct-acting antivirals do not increase the risk of hepatocellular carcinoma recurrence after local-regional therapy or liver transplant waitlist dropout. *Hepatology* 2018; 68: 449-61.
20. Pol S and ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (CUPILT cohorts). Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: data from three ANRS cohorts. *J Hepatol* 2016; 65: 734-40.
21. Zeng QL, Li ZQ, Liang HX, et al. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C in the era of DAAs: too alarming? *J Hepatol* 2016; 65: 1068-9.
22. Torres HA, Vauthey JN, Economides MP, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after treatment with direct-acting antivirals: first, do no harm by withdrawing treatment. *J Hepatol* 2016; 65: 862-4.
23. Llovet JM, Villeneuve A. Liver cancer: effect of HCV clearance with direct-acting antiviral agents on HCC. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 561-2.
24. Adhoute X, Penaranda G, Raoul JL, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence in hepatitis C virus-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 368-75.
25. Halota W i Polska Grupa Ekspertów HCV. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV dotyczące leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w 2018 roku. *Hepatologia* 2018; 18: 1-9.

PRACA POGLĄDOWA

Leczenie zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C u pacjentów z ciężką chorobą nerek

Treatment of hepatitis C virus infection in patients with severe renal impairment

Joanna Jabłońska, Alicja Wiercińska-Drapało

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie

ADRES DO KORESPONDENCJI: Joanna Jabłońska, Wojewódzki Szpital Zakaźny, ul. Wolska 27, 01-201 Warszawa,
tel. +22 33 55 340, e-mail: joannaj108@hotmail.com

STRESZCZENIE

Pacjenci zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) z umiarkowanie nasiloną chorobą nerek ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) mogą być leczeni przeciwwirusowo według ogólnych zaleceń.

W grupie chorych z $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ i dializowanych należy unikać stosowania sofosbuwiru.

Pacjenci z ciężką chorobą nerek niezależnie od genotypu HCV mogą być leczeni glekaprewirem i pibrentaswirem w stałej dawce przez 8 lub 12 tygodni według ogólnych zaleceń. Wskazania do leczenia przeciwwirusowego u osób przed przeszczepieniem nerki powinny być ustalane indywidualnie.

SŁOWA KLUCZOWE: HCV, choroba nerek, dializy, DAA, leczenie.

ABSTRACT

Patients with hepatitis C virus (HCV) infection and mild to moderate renal impairment ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) should be treated according to the general recommendations.

Sofosbuvir should be avoided in patients with an $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ or with end-stage renal disease.

Patients infected with all genotypes with severe renal impairment or with end-stage renal disease on dialysis should be treated with the fixed-dose combination of glecaprevir and pibrentasvir for 8 or 12 weeks, according to the general recommendations. The risks vs. benefits of treating patients with end-stage renal disease and an indication for kidney transplantation before or after renal transplantation require individual assessment.

KEY WORDS: HCV, kidney disease, dialysis, DAA, treatment.

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) w grupie chorych ze schyłkową przewlekłą chorobą nerek, chorych dializowanych i biorców po przeszczepieniu nerki jest częste i wiąże się zarówno z pogorszeniem jakości życia, jak i ze zwiększonym ryzykiem zgonu. Ryzyko infekcji HCV wyraźnie wzrasta wraz z czasem trwania dializ i po 20 latach wynosi nawet 50%, chociaż dane te są bardzo zmienne w zależności od obszaru i okresu [1]. W Polsce w ostatniej dekadzie częstość zakażenia HCV u osób dializowanych i oczekujących na przeszczepienie nerki znacząco spadła i nie odbiega od częstości

w populacji ogólnej [2]. Przed erą leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (*direct-acting antiviral agents* – DAA) możliwości terapii przeciwwirusowej przy użyciu interferonu i rybawiryny były dla tych pacjentów ograniczone, ze względu na nasilone działania niepożądane leków oraz ich niewielką skuteczność. Obecnie z uwagi na coraz powszechniejszą dostępność skutecznych terapii przeciwwirusowych, także w grupie osób zakażonych HCV, u większości leczonych można doprowadzić do eradykacji zakażenia [3–5].

Doustne leki stosowane w leczeniu zakażenia HCV to blokery niestrukturalnych białek (enzymów) wirusa:

proteazy NS3 (-prewiry), NS5A (-aswiry) i polimerazy NS5B (-buwiry). Długość terapii waha się od 8 do 24 tygodni, a skuteczność wymienionych preparatów jest bliska 100%.

Osoby z chorobą nerek i eGFR nie mniejszym niż 30 ml/min/1,73 m² mogą być leczone i monitorowane jak pozostali chorzy, według powszechnie stosowanych zasad [3–5].

U pacjentów z chorobą nerek i eGFR < 30 ml/min/1,73 m² nie zaleca się wdrażania terapii sofosbuwirem, który jest wydalany przez nerki i może spowodować pogorszenie choroby nerek oraz bardziej nasilone działania toksyczne [3–5].

Pacjenci z ciężką chorobą nerek i dializowani zakażeni HCV o genotypie 1a oraz wcześniej nieleczeni chorzy z genotypem 4, z HCV RNA ≤ 800,000 IU/ml, u których nie jest planowane przeszczepienie nerki, mogą być leczeni przez 12 tygodni grazoprawirem z elbaswirem [3–6].

Pacjenci zakażeni genotypem 1b, bez wskazań do przeszczepienia nerki mogą być leczeni przez 12 tygodni grazoprawirem w połączeniu z elbaswirem lub parytaprawirem wzmocnionym rytonawirem w połączeniu z ombitaswirem i dazabuwirem [3–5]. Opcje terapeutyczne przedstawiono w tabeli 1.

Większość terapii pangenotypowych obejmuje sofosbuwir (tab. 2). Do niedawna utrudniało to leczenie osób ze schyłkową chorobą nerek zakażonych HCV o genotypie 3, dla których nie było dobrych propozycji terapeutycznych.

Od niedawna jest dostępna terapia z zastosowaniem glekaprawiru i pibrentaswiru, które są skuteczne wobec wszystkich genotypów HCV i mogą być bezpiecznie stosowane we wszystkich stadiach choroby nerek. Leki te wydalone są przede wszystkim z żółcią i kałem [3–6].

Należy zwrócić uwagę, że inhibitory proteazy NS3-4A (parytaprawir wzmocniony rytonawirem, grazoprawir, glekaprawir i woksylaprawir) nie powinny być stosowane u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby z uwagi na większe osiągnięte w tej grupie stężenia leków i ich toksyczność. U pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek i niewyrównaną marskością wątroby leczenie przeciwwirusowe często trzeba przełożyć na okres po przeszczepieniu wątroby i/lub nerki [3–5].

Kolejnym problemem są interakcje lekowe, zwłaszcza że pacjenci nefrologiczni często są leczeni z powodu chorób towarzyszących, np. nadciśnienia, choroby wieńcowej czy cukrzycy. Wszystkie stosowane leki przed włączeniem terapii DAA należy ocenić pod

TABELA 1. Terapie DAA w zależności od genotypu HCV (zaznaczone terapie bez sofosbuwiru dopuszczalne u osób z zaawansowaną chorobą nerek)

Terapia	Genotyp					
	1a	1b	3	4	5	6
OBV/PTV/r/DSV ± RBV	12–24 tygodnie	8–12 tygodni				
OBV/PTV/r + RBV				12 tygodni		
SOF/DCV ± RBV			12–24 tygodnie			
SOF/LDV ± RBV	12–24 tygodnie	8–24 tygodnie		12–24 tygodnie	12–24 tygodnie	12–24 tygodnie
GZR/EBR ± RBV	12–16 tygodni	12 tygodni		12–16 tygodni		

OBV – ombitaswir, PTV – parytaprawir, r – rytonawir, DSV – dazabuwir, RBV – rybawiryna, SOF – sofosbuwir, DCV – deklataswir, LDV – ledipaswir, GZR – grazoprawir, EBR – elbaswir; zestawy jednodawkowe: glekaprawir (GLE) + pibrentaswir (PIB), SOF + welpataswir (VEL) + woksylaprawir (VOX), SOF + VEL, SOF + LDV, EBR + grazoprawir (GZR), OBV + PTV + r

TABELA 2. Terapie pangenotypowe (zaznaczone terapie bez sofosbuwiru dopuszczalne u osób z zaawansowaną chorobą nerek)

Terapia	Genotyp						
	1a	1b	2	3	4	5	6
GLE + PIB	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–16 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni
SOF + VEL + VOX	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni
SOF + VEL ± RBV	12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni

GLE – glekaprawir, PIB – pibrentaswir, SOF – sofosbuwir, VEL – welpataswir, VOX – woksylaprawir, RBV – rybawiryna; zestawy jednodawkowe: GLE + PIB, SOF + VEL + VOX, SOF + VEL, SOF + ledipaswir (LDV), elbaswir (EBR) + grazoprawir (GZR), ombitaswir (OBV) + parytaprawir (PTV) + rytonawir (r)

kątem możliwych działań niepożądanych. Potencjalne interakcje lekowe można sprawdzać np. na stronie Liverpool HEP Interactions (<https://www.hep-druginteraction.org>).

U osób z cechami przebytego zakażenia HBV (anty-HBc+/) konieczne jest monitorowanie replikacji HBV ze względu na możliwą reaktywację tego zakażenia w czasie terapii DAA [7].

Dane dotyczące leczenia pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek (stadium 4. i 5.), osób dializowanych oraz po przeszczepieniu nerki są wciąż niepełne i oparte na analizie stosunkowo małych grup, jednak skuteczność i bezpieczeństwo terapii DAA obserwowane w praktyce oraz coraz większe doświadczenie spowodowały rewolucyjne zmiany w podejściu do tego tematu. W związku z dostępnością skutecznych terapii zaczęto np. dopuszczać możliwość wykorzystywania do transplantacji narządów od dawców zakażonych HCV u biorców zarówno zakażonych, jak i niezakażonych tym wirusem [8].

Jesteśmy świadkami nadejścia nowej epoki, w której zakażenie HCV przestaje być palącym problemem klinicznym.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorki współpracują z firmami Abbvie, Gilead, MSD.

PIŚMIENNICTWO

1. Goodkin DA, Bieber B, Jadoul M, et al. Mortality, hospitalization, and quality of life among patients with hepatitis C infection on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 287-97.
2. Małyшко J, Zawierucha J, Marcinkowski W, et al. The prevalence of hepatitis C and B among patients on hemodialysis and on renal transplantation waiting list in Poland has significantly decreased during the last 10 years. *Inf Urol Nephrol* 2018; 50: 1555-6.
3. EASL Recommendations: Treatment of Hepatitis C (2018); <https://easl.eu/publication/easl-recommendations-treatment-of-hepatitis-c/>.
4. The American Association for the Study of Liver Disease and the Infectious Diseases Society of America: HCV Guidance: Recommendation for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2018.
5. Polska Grupa Ekspertów HCV 2018.
6. Pol S, Parlati L. Treatment of hepatitis C: the use of the new pangenotypic direct-acting antivirals in 'special populations'. *Liver Int* 2018; 38: 28-33.
7. Mucke MM, Backus LI, Mucke VT, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 172-80.
8. Goldberg DS, Abt PL, Blumberg EA, et al. Trial of transplantation of HCV-infected kidneys into uninfected recipients. *New Engl J Med* 2017; 376: 2394-5.

PRACA POGLĄDOWA

Perspektywy eliminacji wirusa zapalenia wątroby typu C w Polsce

Perspectives of hepatitis C virus elimination in Poland

Robert Flisiak

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku

ADRES DO KORESPONDENCJI: Robert Flisiak, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Żurawia 14,
15-540 Białystok, e-mail: robert.flisiak@umb.edu.pl

STRESZCZENIE

Badania prowadzone w ostatnich 10 latach wskazują na zmniejszenie się częstości zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) w populacji polskiej z 0,6% do 0,4%. Jest to wynikiem wprowadzenia wysoce skutecznych leków, ale również zgonów osób zakażonych HCV. Program Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) dotyczący eliminacji HCV z listy najważniejszych zagrożeń zdrowia publicznego zakłada m.in. rozpoznanie 90% zakażeń w latach 2015–2030. Wskaźnik rozpoznania w Polsce w latach 2009–2018 wynosił zaledwie 31%. Według przeprowadzonej w opracowaniu symulacji w przypadku niewdrożenia narodowego programu badań przesiewowych wskaźnik rozpoznania w latach 2015–2030 wyniesie jedynie 38%. Osiągnięcie wyznaczonego przez WHO celu będzie możliwe pod warunkiem leczenia 12 tys. osób zakażonych HCV rocznie, począwszy od roku 2020, co jest zależne od uruchomienia w trybie pilnym narodowego programu intensywnych badań przesiewowych.

SŁOWA KLUCZOWE: wirusowe zapalenie wątroby, HCV, epidemiologia, badania przesiewowe.

ABSTRACT

Studies carried out during recent 10 years indicates reduction of (HCV) infection prevalence in Polish population from 0.6% to 0.4%. It was a result of introduction of highly efficient medication, but also dying of HCV infected, mostly elderly patients. According to the strategy of World Health Organization (WHO), elimination of HCV as a major public health threat by 2030 include diagnosis of 90% infected between 2015 and 2030. Diagnosis rate achieved in Poland in years 2009–2018 reached 31% only. Simulation carried out in this paper demonstrated, that lack of national screening program can result with the mentioned rate for years 2015–2030 of 38% only. Reaching of the WHO goal will be possible with 12 thousand HCV infected treated starting from 2020, which depends on urgent introduction of an intensive national screening program.

KEY WORDS: viral hepatitis, HCV, epidemiology, badania przesiewowe, screening.

WSTĘP

Niespotykana w historii medycyny rewolucja w terapii zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) zintensyfikowała badania epidemiologiczne i skłoniła zespoły badawcze do tworzenia symulacji i prognoz dotyczących wirusowego zapalenia wątroby typu C i jego następstw. Najbardziej znane były projekty realizowane na różnych poziomach – od globalnego przez regionalny do poszczególnych krajów – w *Center for Disease Analysis* (CDA) [1–3].

Prognozy zmian w epidemiologii zakażeń HCV we współpracy z CDA przeprowadzono także w Polsce

[4]. Badanie za wyjściowy przyjęło rok 2013 i zakładało 3 scenariusze uwzględniające różną dostępność i skuteczność terapii, a także częściowo zwiększenie rozpoznawalności zakażeń HCV. Z perspektywy minionych kilku lat można stwierdzić, że w rzeczywistości w Polsce został zastosowany program zbliżony do najbardziej optymistycznego ze scenariuszy rozważanych w tym badaniu (*elimination scenario*). Zakładał on wzrost liczby leczonych do 10 tys. w 2017 r., co w rzeczywistości zostało przekroczone (blisko 12 tys. leczonych), a następnie kontynuację na stałym poziomie 15 tys. rocznie, co niestety okazało się niemożliwe (ok. 7 tys. w 2018 r.) ze względu na wyczerpanie kolejek oczekujących na leczenie i brak narodowego pro-

gramu badań przesiewowych, który mógłby zwiększyć rozpoznawalność zakażeń HCV.

Powyższa prognoza okazała się trafna w odniesieniu do lat 2015–2017, ale jest oczywiste, że realizacja przyjętego w niej założenia leczenia 15 tys. chorych rocznie, poczynwszy od 2018 r., nie jest aktualna. Ponadto nie uwzględniała ona niektórych czynników, które będą miały wpływ na epidemiologię HCV w najbliższej przyszłości, takich jak zmiana rozkładu wieku zakażonych i leczonych. Z tego powodu autor podjął próbę przygotowania nowej analizy uwzględniającej opublikowany przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) w 2017 r. program eliminacji wirusowych zapaleń wątroby z listy najważniejszych zagrożeń zdrowia publicznego. Wstępna analiza została przedstawiona podczas tegorocznej konferencji Forum Wirusologiczne, a niniejsze opracowanie można uznać za rodzaj studium przygotowującego uzyskane dane i parametry wyjściowe do ostatecznej publikacji. Ich prezentacja na tym etapie ma służyć zainicjowaniu dyskusji nad poprawnością dobranych parametrów, do czego autor zachęca, czekając na uwagi i komentarze.

PLAN ŚWIATOWEJ ORGANIZACJI ZDROWIA

Wirusowe zapalenie wątroby jest zaliczane do najważniejszych zagrożeń zdrowia publicznego. Szacuje się, że wirusy hepatotropowe są odpowiedzialne za śmierć 1,34 miliona ludzi rocznie, dorównując pod tym względem zakażeniom HIV, gruźlicy i zimnicy. Według najnowszych szacunków na świecie żyje 71 milionów ludzi zakażonych HCV. Główne skupiska zakażeń to Afryka Zachodnia, Rosja, Egipt, Pakistan i Gruzja, a w Europie – Rumunia i Ukraina. Ze względu na brak szczepionki, a także ograniczoną dostępność i niewystarczającą skuteczność terapii, wykluczenie zakażeń HCV z listy najważniejszych problemów zdrowotnych świata do niedawna wydawało się nieosiągalne. Pojawienie się bezinterferonowych metod terapeutycznych sprawiło, że wizja globalnej eliminacji wirusowych zapaleń wątroby, w tym WZW typu C, stała się realistyczna.

W 2016 r. WHO przedstawiła ambitny program wykluczenia wirusowych zapaleń wątroby z listy najważniejszych zagrożeń zdrowia publicznego, m.in. poprzez podjęcie w latach 2015–2030 działań zmierzających do rozpoznania 90% zakażonych i leczenia 80% osób kwalifikujących się do terapii. Zgodnie z założeniami WHO ma to doprowadzić do zmniejszenia liczby nowych zakażeń o 90% i redukcji śmiertelności z ich powodu o 65% [5, 6].

Należy jednak zwrócić uwagę, że WHO mówi o eliminacji wirusowych zapaleń wątroby z listy głównych zagrożeń zdrowia publicznego (*a goal of eliminating*

viral hepatitis as a major public health threat by 2030), a nie o całkowitej eliminacji zakażeń wirusami HBV i HCV na ziemi. Tym bardziej nie chodzi o ich eradykację, która oznaczałaby całkowite usunięcie tych wirusów z organizmów wszystkich ludzi na świecie, co obecnie nie jest możliwe. Program WHO ma na celu znaczące ograniczenie liczby osób zakażonych wirusami hepatotropowymi skutkujące zmniejszeniem liczby nowych zakażeń i istotnym zmniejszeniem ryzyka ich następstw prowadzących często do przedwczesnej śmierci.

Na podstawie danych dostępnych w Polsce można przyjąć, że wszystkie osoby z rozpoznaniem zakażeniem HCV mogą otrzymać leczenie po przejściu kwalifikacji wymaganej przez płatnika, pod warunkiem że są tym leczeniem zainteresowane. W związku z tym można przyjąć, że już teraz 80% kwalifikujących się do leczenia poddawanych jest terapii. Oznacza to, że głównym parametrem ujętym w programie WHO, który należy monitorować, jest rozpoznanie przed rokiem 2030 aż 90% zakażeń HCV szacowanych w roku 2015.

WIRUS ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C W POLSCE

Przed rokiem 2010 wielokrotnie prowadzono badania oceniające częstość występowania zakażeń HCV. Obejmowały one jednak małe, niereprezentatywne populacje i opierały się na oznaczaniu przeciwciał anty-HCV, których częstość wykrywania wahała się na poziomie 1–2%. Oczywiście nie odzwierciedlało to rzeczywistej częstości zakażeń, gdyż jak wiadomo, obecnie HCV RNA jest stwierdzane u 0,3–0,6% osób z wykrywalnym anty-HCV. Jedno z badań, opierające się na wykrywaniu anty-HCV, zasługuje na szczególną uwagę, ponieważ zostało przeprowadzone na przestrzeni 11 lat u 61 805 osób i wykazało wyraźną tendencją spadkową częstości wykrywania przeciwciał – z 3,2% w 2004 r. do 1,1% w 2014 r. [7].

Pierwsze badanie oceniające na szeroką skalę częstość występowania aktywnych (HCV RNA-dodatnich) zakażeń HCV w Polsce przeprowadziła w latach 2009–2010 Polska Grupa Ekspertów HCV (PGE HCV). Objęło ono 26 057 osób. Wykazano częstość wiremicznych zakażeń HCV na poziomie 0,6%, co oznaczało 230 tys. zakażonych, zwykle nieświadomych tego Polaków, wymagających rozpoznania i leczenia [8]. Kolejne badania w ramach programu *Swiss Contribution* w grupie 21 875 osób, zakończone w 2016 r., wykazały 0,47% zakażonych [9].

Najnowsze, niepublikowane dotąd badania, prowadzone w ramach akcji przesiewowych w różnych regionach Polski i w różnych populacjach, które objęły łącznie ponad 300 tys. osób, wskazują na częstość aktywnych zakażeń na poziomie ok. 0,4%, co oznacza,

TABELA 1. Parametry przyjęte do symulacji i prognozowania

Liczba mieszkańców	38 422 346 (GUS, 30.06.2017)		
Wskaźnik wyleczenia	2009–2013	50%, piśmiennictwo	
	2014	60%, szacunkowe	
	2015	80%, szacunkowe	
	2016–2018	97%, wg EpiTer-2	
	2019–2030	99%, prognozowane	
Wskaźnik zgonów osób zakażonych HCV	2009–2015	3%, na podstawie danych demograficznych GUS	
	2016	1,6%	na podstawie danych z EpiTer-2
	2017	0,8%	
	2018–2030	0,5%	
Liczba leczonych rocznie (ryc. 2)	2009–2015	źródło danych – NFZ	
	2016–2018	źródło danych – NFZ, producenci i EpiTer-2	
	2019–2030	dane prognozowane	

że ponad 150 tys. mieszkańców naszego kraju wymaga rozpoznania zakażenia, zwykle utajonego, oraz jego leczenia.

PARAMETRY WPŁYWAJĄCE NA PROGNOZY

Przedstawione powyżej dane wskazują na wyraźną tendencję do zmniejszania się liczby osób zakażonych w Polsce. Pozwalają ponadto na przeprowadzenie symulacji dynamiki zakażeń HCV w Polsce w latach 2009–2018, a także prognozy na lata 2019–2030. Dzięki temu możliwa będzie odpowiedź na pytanie, co jest konieczne do osiągnięcia celów programu WHO dla Polski.

Poniżej przedstawiono wartości wybranych wskaźników, które będą wykorzystane w obliczeniach (tab. 1).

Skuteczność terapii wyznaczono na poziomach typowych dla różnych okresów, od 50% przed rokiem 2013, poprzez 60–80% w okresie stosowania terapii trójkowych, do 97% w latach 2016–2018 i 99% prognozowanych po wprowadzeniu terapii pangenotypowych.

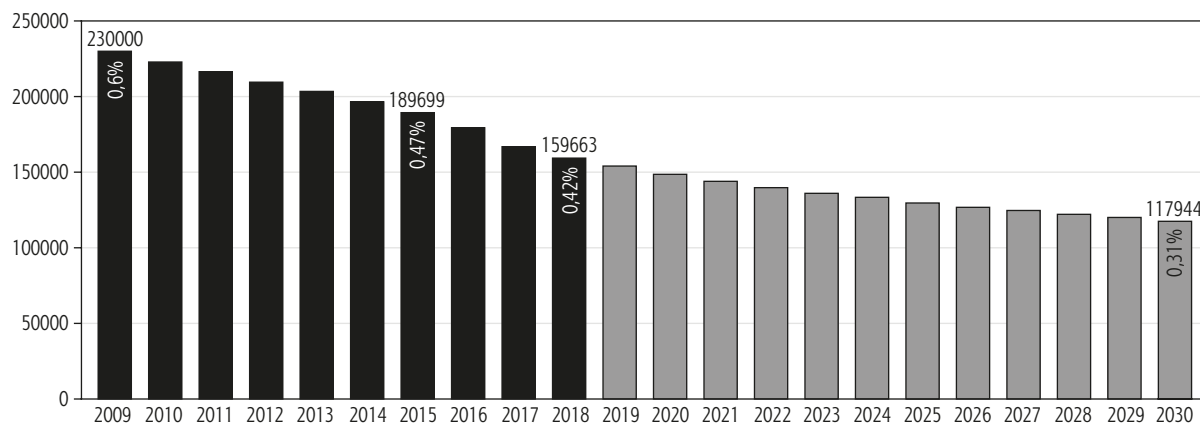
Umieralność osób zakażonych HCV jest niezwykle istotnym parametrem, ponieważ wpływa na liczebność populacji zakażonych. Wskaźnik ten był pomijany w większości tego typu analiz. Jego poziom ustalono na 3% dla okresu poprzedzającego terapię bezinterferonową na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego w grupie wiekowej odpowiadającej średniemu wiekowi osób leczonych w tym okresie z powodu HCV w Polsce. Ze względu na ewidentne zmiany demografii w populacji pacjentów leczonych po wprowadzeniu terapii bezinterferonowych (obniżenie średniego wieku, znacząca redukcja liczby chorych z marskością) w kolejnych latach wykorzystano wskaźnik śmiertelności wśród chorych włączonych do EpiTer-2 (tab. 1).

W prognozach przyjęto jego utrzymanie się na stałym poziomie po roku 2018.

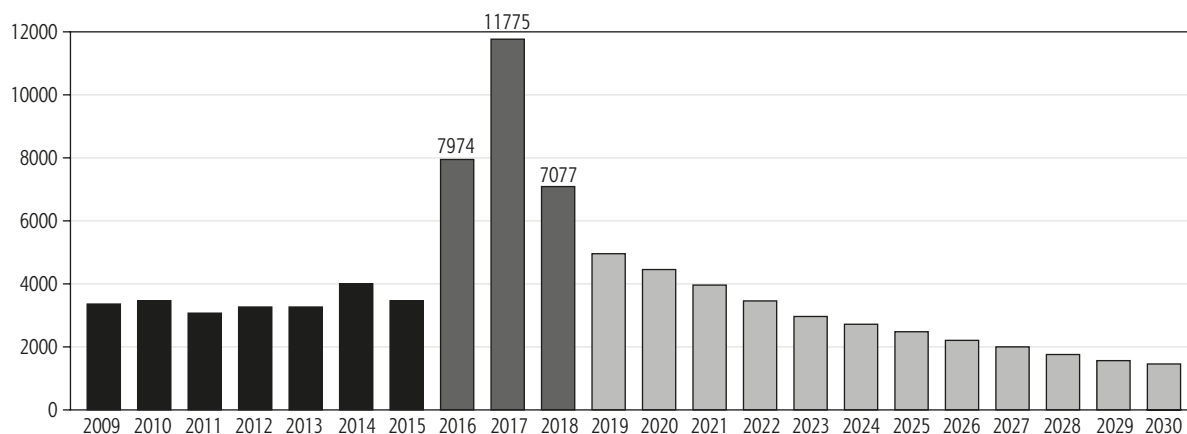
Liczbę osób leczonych rocznie w latach 2009–2015 ustalono na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia, a w latach 2016–2018 wyliczono na podstawie wartości kontraktu i kosztu każdego rodzaju terapii z zachowaniem proporcji ich stosowania w EpiTer-2. W prognozach po roku 2019 przyjęto szacunkowe liczby osób leczonych.

ELIMINACJA WIRUSA ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C BEZ INTERWENCJI

Przyjmując, że obecnie wszystkie osoby zdiagnozowane mogą w krótkim czasie otrzymać leczenie, można uznać – uwzględniając dane przedstawione na rycinie 1, że odsetek zakażeń rozpoznanych pomiędzy rokiem 2009 (230 000 zakażonych), traktowanym jako wyjściowy, a rokiem 2018 (159 663 zakażonych) wynosi 31%. Jest to wskaźnik korzystniejszy od przyjmowanego do niedawna dla Polski poziomu 20%. Przy założeniu, że w Polsce nie zostaną podjęte żadne działania zmierzające do wprowadzenia narodowego programu badań przesiewowych w kierunku HCV, oraz po uwzględnieniu przyjętych powyżej założeń z roku na rok należy się spodziewać coraz mniejszej liczby leczonych. Jak wynika z ryciny 2, liczba osób leczonych rocznie, począwszy od 2022 r., będzie mniejsza od rejestrowanej przed rokiem 2016. Pomimo to będziemy obserwować stopniowe zmniejszanie się liczby zakażonych będące wynikiem z jednej strony dostępności i wysokiej skuteczności terapii, a z drugiej strony – umierania osób zakażonych, zwłaszcza w starszych grupach wiekowych. W efekcie istnieje szansa, że liczba osób zakażonych HCV w Polsce obniży się w 2030 r. do ok. 118 tys., co odpowiada 0,31% populacji miesz-



RYCINA 1. Liczba osób zakażonych HCV (HCV RNA-dodatni) w Polsce w latach 2009–2018, szacowana na podstawie dynamiki wynikającej z dotychczasowych badań (czarne słupki) oraz prognoza na 2019–2030 przy założeniu braku interwencji w postaci narodowego programu badań przesiewowych zwiększającego liczbę rozpoznania zakażenia HCV (szare słupki). Podane dodatkowo wartości procentowe stanowią odsetek osób zakażonych w populacji ogólnej Polski



RYCINA 2. Liczba osób leczonych z powodu zakażenia HCV w Polsce w latach 2009–2018 według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (czarne słupki), w latach 2016–2018 na podstawie wartości kontraktu, sprzedaży i kosztu każdego rodzaju terapii (NFZ i producenci) z zachowaniem proporcji ich stosowania w badaniu EpiTer-2 (ciemnoszare słupki) oraz według prognoz na lata 2019–2030 (jasnoszare słupki)

kańców Polski (ryc. 1). Oznacza to obniżenie o blisko połowę liczby zakażonych HCV w stosunku do 2009 r., ale tylko o 38% w stosunku do roku 2015, wyznaczonego przez WHO jako punkt wyjścia. To znaczy, że osiągnięcie 90-procentowego wskaźnika rozpoznania zakażeń HCV do 2030 r. jest niemożliwe bez podjęcia działań zwiększających ich wykrywanie.

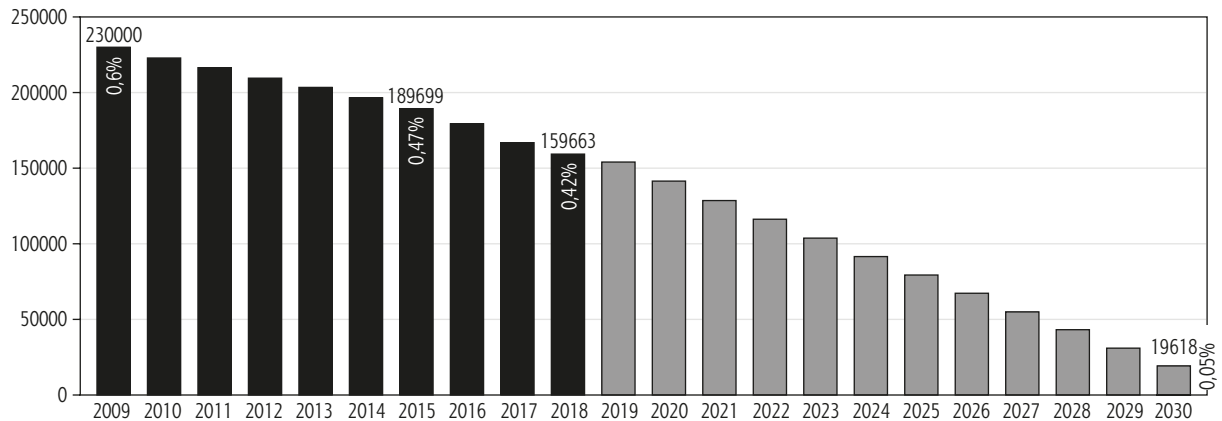
ELIMINACJA WIRUSA ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C Z INTERWENCJĄ

Powstaje pytanie, ile osób powinno być leczonych każdego roku, aby osiągnąć postawiony przez WHO cel eliminacji HCV z listy najważniejszych zagrożeń zdrowia publicznego. Niestety wprowadzenie jakiegokolwiek programu narodowego w 2019 r. jest mało prawdopodobne, dlatego symulację przeprowadzono z założeniem wdrożenia takiej interwencji od roku 2020. Wykazała ona, że wprowadzenie programu ba-

dań przesiewowych zwiększającego rozpoznawanie zakażeń HCV, co zapewni leczenie średnio 12 tys. zakażonych rocznie, doprowadziłoby do przeleczenia w latach 2015–2030 ponad 167 tys. zakażonych. Dzięki temu liczba osób zakażonych w Polsce może zostać zredukowana o oczekiwane przez WHO 90%. Jednocześnie, jak wynika z ryciny 3, liczba zakażonych w 2030 r. spadłaby poniżej 20 tys., co stanowi 0,05% populacji ogólnej Polski.

WNIOSKI

Pomimo bardzo dobrego dostępu do wysoce skutecznych metod terapeutycznych i wynikającej z tego redukcji liczby osób zakażonych HCV o połowę, bez wprowadzenia narodowego programu badań przesiewowych osiągnięcie w Polsce celów postawionych przez WHO nie będzie możliwe. Aby doprowadzić do oczekiwanego zmniejszenia liczby zakażonych do roku



RYCINA 3. Liczba osób zakażonych HCV (HCV RNA-dodatni) w Polsce w latach 2009–2018, szacowana z uwzględnieniem dynamiki wynikającej z dotychczasowych badań (czarne słupki) oraz prognoza na lata 2019–2030 przy założeniu interwencji od 2020 r. w postaci narodowego programu badań przesiewowych zwiększającego liczbę rozpoznanych zakażeń HCV (szare słupki). Podane dodatkowo wartości procentowe stanowią odsetek osób zakażonych w populacji ogólnej Polski

2030, które można umownie określać jako eliminację zakażeń HCV, konieczne jest uruchomienie narodowego programu badań przesiewowych, który umożliwi leczenie ok. 12 tys. pacjentów rocznie.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int* 2011; Suppl 2: 30-60.
2. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepatitis* 2014; 21. Suppl. 1: 34-59.
3. Hatzakis A, Chulanov V, Gadano AC, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm – volume 2. *J Viral Hepat* 2015; 22 Suppl 1: 26-45.
4. Flisiak R, Halota W, Tomasiewicz K, et al. Forecasting the disease burden of chronic hepatitis C virus in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 70-76.
5. WHO. Global hepatitis report, 2017. World Health Organization, Geneva, Switzerland. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf> (dostęp: 7.04.2019).
6. WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. World Health Organization, Geneva, Switzerland. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf> (dostęp: 7.04.2019).
7. Walewska-Zielecka B, Religioni U, Juszczak G, et al. Anti-hepatitis C virus seroprevalence in the working age population in Poland, 2004 to 2014. *Euro Surveill* 2017; 22: pii30441.
8. Flisiak R, Halota W, Horban A, et al. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 1213-1217.
9. Rosińska M, Parda N, Kołakowska A, et al. Factors associated with hepatitis C prevalence differ by the stage of liver fibrosis: A cross-sectional study in the general population in Poland, 2012-2016. *PLoS One* 2017; 12: e0185055.

PRACA POGLĄDOWA

Objawy hepatologiczne zakażeń wirusami niehepatotropowymi u osób bez zaburzeń odporności

Hepatology presentation of nonhepatotropic virus infection in immunocompetent subjects

Marek Woynarowski

Centrum Zdrowia Matki, Dziecka i Młodzieży w Warszawie

ADRES DO KORESPONDENCJI: prof. dr hab. n. med. Marek Woynarowski, Centrum Zdrowia Matki, Dziecka i Młodzieży, ul. Polna 30 B, 00-635 Warszawa, e-mail: marek.woynarowski@czmdm.pl

STRESZCZENIE

Artykuł zawiera przegląd piśmiennictwa poświęconego hepatologicznym aspektom zakażeń wirusami niehepatotropowymi, takimi jak wirus cytomegalii (CMV), wirus Epsteina-Barr (EBV), adenowirusy, parwovirus B19, wirus przenoszony drogą transfuzji (TTV) i wirus ospy wietrznej (VZV).

Większość z wymienionych wirusów występuje często w populacji. U osób z obniżoną odpornością mogą wywoływać ciężkie zapalenie wątroby prowadzące do niewydolności wątroby lub zgonu. U osób z prawidłową odpornością zakażenie przebiega zwykle bezobjawowo, jednak czasem może powodować podwyższenie aktywności ALT lub stężenia bilirubiny. Opisywano też rzadkie przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby i zgonu.

Infekcje wirusami niehepatotropowymi nie mają specyficznych objawów umożliwiających łatwe różnicowanie z innymi przyczynami choroby wątroby. Z tego powodu u pacjentów z niewyjaśnioną patologią wątroby należy brać je pod uwagę, gdyż potwierdzenie wirusowej etiologii umożliwi modyfikację terapii z ograniczeniem stosowania antybiotyków lub zabiegów interwencyjnych.

SŁOWA KLUCZOWE: CMV, EBV, parwovirus B19, adenowirusy, TTV, VZV.

ABSTRACT

The paper discusses the hepatology presentation of nonhepatotropic viruses infections. The literature search shows that wide group of viruses can cause liver disease including CMV, EBV, adenovirus, parvovirus B19, TTV and VZV.

Most of the viruses listed above are common in population. In immunocompromised patients they may induce serious clinical course leading to severe hepatitis with acute liver failure. Nonhepatotropic infections in immunocompetent subjects are usually asymptomatic however increase of ALT and bilirubin may be present. In rare cases the infection may be the reason for acute liver failure and death.

Nonhepatotropic viruses infection do not have specific clinical signs or symptoms allowing for easy differentiation from other causes of liver disease. Thus these infection should be taken into account in subjects with unexplained liver pathology. Detection of viral etiology of liver disease allows to modify the therapy with the limitation of the use of surgery or antibiotics.

KEY WORDS: CMV, EBV, parvovirus B19, adenovirus, TTV, VZV.

WSTĘP

Zapalenia wątroby są najczęściej wywoływane wirusami zapalenia wątroby typu A–E. Są one dobrze opisane i poznane. Oprócz powyższych czynników istnieją także inne zakażenia, które mogą powodować

uszkodzenie wątroby. Są to: wirus cytomegalii (CMV), wirus Epsteina-Barr (EBV), adenowirusy i parwovirusy. Zakażenia tymi wirusami u osób z upośledzoną odpornością mogą prowadzić do ciężkiej, wielonarządowej choroby mogącej kończyć się śmiercią. U osób z prawidłową odpornością zakażenia zwykle przebie-

gają bezobjawowo i rzadko prowadzą do wystąpienia objawów klinicznych.

Czynnik zakaźny może wywoływać bezpośrednio chorobę wątroby lub pogarszać przebieg przewlekłej choroby wątroby, a w skrajnej sytuacji być przyczyną dekompensacji czynności wątroby określanej jako *acute on chronic liver failure* (ACLF) [1]. Zespoły te występują częściej w krajach azjatyckich. Autorzy wykazali, że zakażenia wirusami niehepatotropowymi (CMV lub EBV) mogą stanowić ok. 10% przypadków.

WIRUS CYTOMEGALII

Wirus CMV jest wirusem DNA wywołującym bezpośredni efekt cytotacyjny zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*. Zakażenie CMV może przebiegać w postaci infekcji pierwotnej, infekcji wtórnej lub reaktywacji latentnego zakażenia. Jest to infekcja częsta i w większości przypadków przebiega subklinicznie. Według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) ponad 80% światowej populacji zetknęło się z tym wirusem. Odsetek osób seropozytywnych w krajach wschodnich przekracza 90%, a w krajach Unii Europejskiej 60% [2]. W Polsce w grupie 1332 kobiet ciężarnych obecność immunoglobulin (Ig) G anty-CMV stwierdzono u 76,7%, a IgM u 13% [3]. Większy odsetek osób z wykrywalnymi przeciwciałami anty-CMV stwierdza się w starszych grupach wiekowych. Niektóre badania wskazują na zmniejszającą się częstość występowania zakażeń zarówno w krajach azjatyckich [4], jak i europejskich [5].

Zakażenie CMV jest zakażeniem ogólnoustrojowym. Najczęściej dotyczy przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego. Szczególną postacią zakażenia CMV jest zakażenie wewnątrzmaciczne, które może prowadzić do ciężkich wad wrodzonych, zapalenia płuc, cholestatycznego uszkodzenia wątroby [6] i zwiększa ryzyko zgonu [7].

U osób z prawidłową odpornością pierwotne infekcje CMV zwykle przebiegają subklinicznie lub są to samoograniczające się infekcje kataralne, dlatego większość z nich pozostaje nierozpoznana. Leonardson i wsp. w ciągu 10-letniej obserwacji zidentyfikowali ostre zakażenie CMV definiowane jako obecność anty-CMV w klasie IgG u 130 pacjentów. W tej grupie 17% stanowili chorzy z upośledzoną odpornością. U 69% pacjentów stwierdzano podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, a u 9% zwiększenie stężenia bilirubiny [8].

W rzadkich przypadkach infekcja CMV może się ujawniać jako zespół mononukleozy (tab. 1) i być przyczyną hospitalizacji pacjenta [4].

Ze względu na rzadkie występowanie pełnoobjawowego zespołu mononukleozy w przebiegu CMV

trudno jest dokładnie prześledzić jego przebieg i zaplanować prospektywne obserwacje. Największa grupa pacjentów zebranych w ciągu 14 lat obserwacji, której wyniki opublikowano, liczy 25 przypadków [4]. U wszystkich chorych powodem hospitalizacji były stany gorączkowe o niejasnej etiologii, którym towarzyszyły bóle gardła (28%), wysypka (32%), powiększenie szczykowych węzłów chłonnych (12%) lub powiększenie śledziony (20%). Badania laboratoryjne u wszystkich pacjentów wykazały nieprawidłową aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST), u połowy chorych stwierdzano zwiększone stężenia fosfatazy zasadowej (ALP) bez jednoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny bezpośredniej. Rozpoznanie ustalono na podstawie obecności nietypowych limfocytów i obecności antygenu pp65. Choroba miała samoograniczający się przebieg i ustępowała po ok. 3 tygodniach. Większość badanych nie otrzymywała żadnego leczenia przeciwwirusowego. Autorzy publikacji w kolejnych okresach zaobserwowali rosnącą częstość występowania zespołu mononukleozy wywołanego przez CMV, co wiązało ze spadkiem odsetka osób z przeciwciałami anty-CMV. Jeżeli obserwacja jest prawdziwa, to można się spodziewać wzrostu liczby pacjentów z tym rozpoznaniem, choć nadal będzie ona znikoma.

Mononukleozą wywołaną CMV jest krótkotrwałą i samoograniczającą się chorobą z manifestacją wątrobową w postaci beżółtaczkowego zapalenia wątroby. Nie jest to jednak jedyna możliwa manifestacja wątrobowa zakażenia CMV. Wirus cytomegalii może powodować zakrzepy naczyń i dlatego w przypadku niewyjaśnionego nadciśnienia wrotnego należy brać pod uwagę zakrzep żyły wrotnej w przebiegu infekcji CMV. Przypadki takie są opisywane w literaturze [9, 10].

U małych dzieci zakażenie CMV często przebiega z cholestazą. Taka prezentacja zakażenia jest też spotykana u dorosłych. W piśmiennictwie można znaleźć opisy dotyczące pacjentów, u których dominującym objawem oprócz gorączki i podwyższenia aktywności

TABELA 1. Kryteria diagnostyczne zespołu mononukleozy w przebiegu zakażenia CMV

Kryteria kliniczne i hematologiczne:

- pacjent bez zaburzeń odporności w wieku > 18 lat
- niewyjaśnione stany gorączkowe
- przynajmniej jedna z poniższych nieprawidłowości w obrazie krwi:
 - > 5 atypowych limfocytów na 100 ocenionych limfocytów
 - limfocytoza przekraczająca 50% wszystkich komórek białych

Kryteria wirusologiczne:

- wykrycie przeciwciała anty-CMV w klasie IgM
- wykrycie we krwi CMV metodą oznaczania antygenu pp65 lub PCR
- wykluczenie innych przyczyn mononukleozy (EBV lub HIV)

enzymów wątrobowych było zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośredniej [11, 12]. Zastosowane leczenie przeciwwirusowe prowadziło do szybkiej normalizacji wyników badań laboratoryjnych.

U pacjentów z zaburzeniami odporności zakażenie CMV może prowadzić do niewydolności wątroby i zgonu. U osób z prawidłową odpornością niewydolność wątroby występuje wyjątkowo rzadko, ale opisano przypadki pacjentów z takim przebiegiem zakażenia [13], w tym także chorego, u którego piorunujące zapalenie wątroby w przebiegu CMV było wskazaniem do przeszczepienia wątroby [14].

WIRUS EPSTEINA-BARR

Wirus EBV jest przenoszony drogą doustną, zwykle przez ślinę zawierającą zainfekowane komórki nabłonka. Może też być przenoszony drogą krwi oraz kontaktów seksualnych. Zakażenie EBV jest częste i ocenia się, że może dotyczyć ponad 90% populacji [15]. Wiek nabycia zakażenia zależy od statusu socjoekonomicznego populacji [16].

Wirus Epsteina-Barr może wywoływać typową mononukleozę zakaźną. Zakażenie EBV wiąże się także z występowaniem nowotworów, np. nosogardła, chłoniaków czy raka żołądka. Opisuje się związek zakażenia EBV z zachorowaniem na stwardnienie rozsiane, toczeń układowy i choroby układu sercowo-naczyniowego [16].

Typowy przebieg zakażenia EBV w postaci mononukleozy obejmuje gorączkę, zapalenie migdałków i powiększenie węzłów chłonnych, obecność atypowych limfocytów w rozmazie krwi oraz przeciwciała anty-EBV w klasie IgM. Infekcji często towarzyszy podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych oraz żółtaczka. Badanie patomorfologiczne wątroby wykazuje obecność nacieków limfocytarnych w zatokach, co jednak nie jest wystarczająco swoiste i wymaga różnicowania z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby, chłoniakiem lub toksycznym, polekowym uszkodzeniem wątroby [17]. Choroba ma charakter samoograniczający się i zwykle nie wymaga leczenia przeciwwirusowego. W większości przypadków zakażenie przebiega subklinicznie i nie jest rozpoznawane.

Zakażenie EBV rzadko może być powodem poważnego uszkodzenia wątroby. Opisywano przypadki niewydolności wątroby w przebiegu zakażenia EBV [18–20], z których część kończyła się zgonem lub wymagała przeszczepienia wątroby. Dostępne są również opisy zapalenia pęcherzyka żółciowego z cholestazą [21–23]. Są to rzadkie przypadki, a przeprowadzenie prawidłowego różnicowania umożliwia uchronienie pacjentów przed stosowaniem szerokiej antybiotykoterapii lub interwencji chirurgicznej [24].

PARWOWIRUS B19

Parwovirus B19 rozmnaża się w komórkach progenitorowych erytrocytów, ale receptor dla tego wirusa znajduje się też w komórkach nabłonka, hepatocytach płodowych, komórkach łożyska i niektórych megakariocytach [25].

Przeciwciała świadczące o przebytych kontakcie stwierdza się u ok. połowy populacji, ale większość infekcji wywołanych przez parwovirus B19 przebiega bezobjawowo i nie jest rozpoznawana. Sporadycznie wirus może wywoływać ciężką chorobę mogącą się skończyć zgonem pacjenta. Początkowo z zakażeniem tym wirusem wiązano część przypadków kryzysu hemolitycznych u pacjentów z niedokrwistością hemolityczną, przypadki rumienia zakaźnego, zapalenia stawów i obrzęku płodowego. Opisano także wywołane przez zakażenie parwovirusem objawy ze strony innych układów i narządów: krążenia, nerek, układu nerwowego i wątroby.

Mechanizm, w jakim parwovirus B19 doprowadza do uszkodzenia wątroby, jest nieznany. Zakażenie parwovirusem może powodować podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych [26–28]. Opisywane są przypadki piorunujących zapaleń wątroby z towarzyszącą niedokrwistością aplastyczną prowadzących do zgonu lub konieczności przeszczepienia szpiku i/lub wątroby [25, 29, 30].

ADENOWIRUSY

Adenowirusy powodują częste infekcje, z których zdecydowana większość to łagodne, samoograniczające się infekcje dróg oddechowych. U pacjentów z upośledzoną odpornością mogą mieć znacznie cięższy przebieg, prowadzący do zgonu [31]. Największa opisana grupa pacjentów z uszkodzeniem wątroby w przebiegu zakażenia adenowirusem w okresie 20-letniej obserwacji liczyła 12 pacjentów [31], w tym 8 dzieci. Wszyscy pacjenci mieli obniżoną odporność na skutek leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniach narządowych lub chemioterapii. Biopsje wątroby pobrane przyżyciowo lub w badaniu autopsyjnym nie wykazywały zmian zapalnych, ale stwierdzono obecność martwicy hepatocytów i wtężeń jądrowych. U wszystkich pacjentów stwierdzono zwiększenie aktywności ALAT. W opisywanej grupie odnotowano bardzo wysoką śmiertelność.

U osób z prawidłową odpornością adenowirusy wyjątkowo rzadko są przyczyną poważnej choroby, nie obserwuje się też zwykle uszkodzenia wątroby [32, 33].

WIRUS TORQUE TENO

Wirus przenoszony drogą transfuzji (TTV) zidentyfikowano jako potencjalną przyczynę choroby wątro-

by w 1997 r. u pacjenta z potransfuzyjnym zapaleniem wątroby [34]. Obecność wirusa TTV wykazywano u pacjentów z przewlekłym i ostrym zapaleniem wątroby [35], jak również u osób z ostrą niewydolnością wątroby [36]. Obecność wirusa TTV potwierdzono u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV/HBV [37] oraz przewlekłymi chorobami wątroby [38], ale nie ma dowodów, że wirus ten pogarsza przebieg choroby podstawowej.

WIRUS OSPY WIETRZNEJ

U osób z prawidłową odpornością zakażenie wirusem ospy wietrznej (VZV) może przebiegać w formie pierwotnej jako ospa wietrzna z uogólnioną wysypką lub w formie reaktywacji jako półpasiec. W przypadku typowo przebiegającej choroby rzadko wykonuje się oznaczenia laboratoryjne, w tym także aktywności enzymów wątrobowych. Tymczasem niewielkie podwyższenie aktywności ALAT można stwierdzić aż u 25% dzieci z typowymi objawami zakażenia wirusem ospy wietrznej [39]. U pacjentów z ospą wietrzną opisywano przypadki piorunującego zapalenia wątroby [40].

Zakażenie VZV u osób z obniżoną odpornością może przebiegać jako ciężka ogólnoustrojowa choroba [41] szybko prowadząca do niewydolności wątroby i zgonu.

PODSUMOWANIE

Przedstawiony przegląd piśmiennictwa dotyczącego hepatologicznej prezentacji zakażeń wirusami niehepatotropowymi wskazuje, że jest to niejednorodna grupa czynników chorobotwórczych. Należą do niej m.in. wirusy CMV, EBV, adenowirusy, parwowirus B19, TTV i wirus ospy wietrznej.

Większość opisanych wirusów występuje powszechnie w populacji. U osób z upośledzoną odpornością zakażenie może być poważnym problemem klinicznym i mieć postać ciężkiego zapalenia wątroby prowadzącego do niewydolności wątroby i śmierci. U osób bez zaburzeń odporności zakażenia przebiegają bezobjawowo lub skąpoobjawowo, ale sporadycznie i w tej grupie mogą się manifestować jako podwyższona aktywność ALAT i żółtaczka. W rzadkich przypadkach zakażenia mogą mieć ciężki przebieg i prowadzić do niewydolności wątroby.

Zakażenia wirusami niehepatotropowymi nie mają cech swoistych umożliwiających łatwe rozpoznanie i różnicowanie z innymi przyczynami choroby wątroby. Należy je brać pod uwagę jako przyczynę patologii wątroby, ponieważ potwierdzenie tej etiologii zwykle zmienia sposób leczenia – wyklucza antybiotykoterapię lub interwencję chirurgiczną.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Duseja A, Chawla YK, Dhiman RK, et al. Non-hepatic insults are common acute precipitants in patients with acute on chronic liver failure (ACLF). *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3188-92.
2. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, et al. Estimation of worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2019; doi: 10.1002/rmv.2034.
3. Gaj Z, Rycel M, Wilczyński J, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the population of Polish pregnant women. *Ginekol Pol* 2012; 83: 337-41.
4. Sridhar S, Chung TWH, Chan JFW, et al. Emergence of cytomegalovirus mononucleosis syndrome among young adults in Hong Kong linked to falling seroprevalence: results of a 14-year seroepidemiological study. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5: ofy262.
5. de Ory F, Ramírez R, García Comas L, et al. Is there a change in cytomegalovirus seroepidemiology in Spain? *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 85-9.
6. Hasosah MY, Kutbi SY, Al-Amri AW, et al. Perinatal cytomegalovirus hepatitis in Saudi infants: a case series. *Saudi J Gastroenterol* 2012; 18: 208-13.
7. Tran C, Bennett MV, Gould JB, et al. Cytomegalovirus infection among infants in Neonatal Intensive Care Units, California, 2005 to 2016. *Am J Perinatol* 2019. doi: 10.1055/s-0039-1683958.
8. Leonardsson H, Hreinsson JP, Löve A, et al. Hepatitis due to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus: clinical features and outcomes. *Scan J Gastroenterol* 2017; 52: 893-7.
9. Puccia F, Lombardo V, Giannitrapani L, et al. Case report: acute portal vein thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult. *J Ultrasound* 2017; 20: 161-5.
10. Squizzato A, Ageno W, Cattaneo A, et al. A case report and literature review of portal vein thrombosis associated with cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 2007; 44: e13-6.
11. Qian JY, Bai XY, Feng YL, et al. Cholestasis, ascites and pancytopenia in an immunocompetent adult with severe cytomegalovirus hepatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12505-9.
12. Serna-Higuera C, González-García M, Milicua JM, et al. Acute cholestatic hepatitis by cytomegalovirus in an immunocompetent patient resolved with ganciclovir. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29: 276-7.
13. Hsu JY, Tsai CC, Tseng KC. Fulminant hepatic failure and acute renal failure as manifestations of concurrent Q fever and cytomegalovirus infection: a case report. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 651.
14. Yu YD, Park GC, Park PJ, et al. Yu YD1, Park GC, Park PJ, Cytomegalovirus infection-associated fulminant hepatitis in an immunocompetent adult requiring emergency living-donor liver transplantation: report of a case. *Surg Today* 2013; 43: 424-8.
15. Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, et al. Epstein-Barr virus epidemiology, serology, and genetic variability of LMP-1 oncogene among healthy population: an update. *Front Oncol* 2018; 8: 211.
16. Dowd JB, Palermo T, Brite J, et al. Seroprevalence of Epstein-Barr virus infection in U.S. children ages 6-19, 2003-2010. *PLoS One* 2013; 8: e64921.
17. Schechter S, Lamps L. Epstein-Barr virus hepatitis a review of clinicopathologic features and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 1192-5.

18. Liu RH, Li J, Qu NY, et al. Clinical features of children with Epstein-Barr virus-related acute liver failure: an analysis of four cases. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2018; 20: 1030-3.
19. Zhang W, Chen B, Chen Y, et al. Epstein-Barr virus-associated acute liver failure present in a 67-year-old immunocompetent female. *Gastroenterol Res* 2016; 9: 74-8.
20. Mellinger JL, Rossaro L, Naugler WE, et al. Epstein-Barr virus (EBV) related acute liver failure: a case series from the US Acute Liver Failure Study Group. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1630-7.
21. Pawłowska-Kamieniak A, Mroczkowska-Juchkiewicz A, Gołyska D, et al. Acute acalculous cholecystitis in a 17-year-old girl with Epstein-Barr virus infection. *Prz Gastroenterol* 2015; 10: 54-6.
22. Agergaard J, Larsen CS. Acute acalculous cholecystitis in a patient with primary Epstein-Barr virus infection: a case report and literature review. *Int J Infect Dis* 2015; 35: 67-72.
23. Shkalim-Zemer V, Shahar-Nissan K, Ashkenazi-Hoffnung L, et al. Cholestatic hepatitis induced by Epstein-Barr virus in a pediatric population. *Clin Pediatr* 2015; 54: 1153-7.
24. Yesilbag Z, Karadeniz A, Kaya FO. Acute acalculous cholecystitis: a rare presentation of primary Epstein-Barr virus infection in adults – case report and review of the literature. *Case Rep Infect Dis* 2017; 2017: 5790102.
25. Kishore J, Kishore D. Clinical impact and pathogenic mechanisms of human parvovirus B19: A multiorgan disease inflictor incognito. *Indian J Med Res* 2018; 148: 373-84.
26. Bihari C, Rastogi A, Rangegeowda D. Parvovirus B19 associated acute hepatitis and hepatosplenomegaly. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38: e9-e10.
27. Hatakka A, Klein J, He R. Acute hepatitis as a manifestation of parvovirus B19 infection. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 3422-4.
28. Sun L, Zhang JC, Jia ZS. Association of parvovirus B19 infection with acute icteric hepatitis in adults. *Scand J Infect Dis* 2011; 43: 547-9.
29. Krygier D, Steinbrecher UP, Petric M. Parvovirus B19 induced hepatic failure in an adult requiring liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4067-9.
30. Sun L, Zhang JC. Acute fulminant hepatitis with bone marrow failure in an adult due to parvovirus B19 infection. *Hepatology* 2012; 55: 329-30.
31. Schaberg KB, Kambhan N, Sibley RK. Adenovirus hepatitis clinicopathologic analysis of 12 consecutive cases from a single institution. *Am J Surg Pathol* 2017; 41: 810-9.
32. Peled N, Nakar C, Huberman H. Adenovirus infection in hospitalized immunocompetent children. *Clin Pediatr* 2004; 43: 223-9.
33. Rocholl C, Gerber K, Daly J, et al. Adenoviral infections in children: the impact of rapid diagnosis. *Pediatrics* 2004; 113: e51-6.
34. Okamoto H, Nishizawa T, Takahashi M, et al. Heterogeneous distribution of TT virus of distinct genotypes in multiple tissues from infected humans. *Virology* 2001; 288: 358-68.
35. Rizvi M, Jahan S, Azam M, et al. Prevalence and assessment of role of SEN virus in acute and chronic hepatitis in India. *Trop Gastroenterol* 2013; 34: 227-34.
36. Umemura T, Tanaka E, Ostapowicz G, et al. Investigation of SEN virus infection in patients with cryptogenic acute liver failure, hepatitis associated aplastic anemia, or acute and chronic non-A-E hepatitis. *J Infect Dis* 2003; 188: 1545-52.
37. Najafimemar Z, Tabarraei A, Talei G, et al. Prevalence and genotyping of torque teno virus in HBV/HIV and chronic HBV patients in Iran. *Iran Biomed J* 2018; 22: 338-44.
38. Magu SK, Kalghatgi AT, Bhagat MR. Incidence and clinical implication of TT virus in patients with hepatitis and its frequency in blood donors in India. *Med J Armed Forces India* 2015; 71: 340-4.
39. Plotkin SA. Clinical and pathogenetic aspects of varicella-zoster. *Postgrad Med J* 1985; 61: 7-14.
40. Natoli S, Ciotti M, Paba P, et al. A novel mutation of varicella-zoster virus vassociated to fatal hepatitis. *J Clin Virol* 2006; 37: 72-4.
41. Yamada N, Sanada Y, Okada N, et al. Successful rescue of disseminated varicella infection with multiple organ failure in a pediatric living donor liver transplant recipient: a case report and literature review. *Virol J* 2015; 17: 12-9.

PRACA POGLĄDOWA

Rola kwasów żółciowych w patogenezie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby

The role of bile acids in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease

Piotr Stalke¹, Katarzyna Sikorska²¹Klinika Chorób Zakaźnych w Gdyni, Gdański Uniwersytet Medyczny²Zakład Medycyny Tropikalnej i Epidemiologii w Gdyni, Gdański Uniwersytet Medyczny

ADRES DO KORESPONDENCJI: Piotr Stalke, Klinika Chorób Zakaźnych w Gdyni, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Powstania Styczniowego 9 B, 81-519 Gdynia, e-mail: pstalke@gumed.edu.pl

STRESZCZENIE

Kwasy żółciowe stanowią istotny czynnik metabolizmu lipidów, niezbędny do prawidłowego wchłaniania składników pokarmowych. Ich rola nie ogranicza się tylko do ułatwiania procesów trawienia, wpływają one również na mikrobiom jelit. Kwasy żółciowe są endogennymi ligandami, które aktywują złożoną sieć receptorów regulujących homeostazę metabolizmu lipidów i glukozy w wątrobie, a także przemiany energetyczne organizmu. Kontrolują przerost bakterii jelitowych, które metabolizują kwasy żółciowe, regulując metabolizm gospodarza. Zmiana metabolizmu kwasów żółciowych przez stosowanie diety wysokotłuszczowej, zakłócenia snu, alkohol i leki przekształca mikrobiom jelita i powoduje dysbiozę, otyłość i zaburzenia metaboliczne.

SŁOWA KLUCZOWE: synteza kwasów żółciowych, regulacja metabolizmu, receptor jądrowy, Takeda G protein receptor 5 (TGR5), receptor farnesoidowy X (FXR), niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby.

ABSTRACT

Bile acids are an important factor in the metabolism of lipids and essential for the food absorption. Their role is not only limited to facilitating digestion processes, but also they affect intestinal microbiome. Bile acids are endogenous ligands that activate a complex network of receptors regulating homeostasis of lipid and glucose metabolism in the liver, as well as energy metabolism of the body. Bile acids control intestinal bacterial overgrowth, and intestinal bacteria metabolize bile acids, regulating host metabolism. Changing the metabolism of bile acids by a high-fat diet, sleep disturbances, alcohol and drugs transforms the gut microbiota and causes dysbiosis, obesity and metabolic disorders.

KEY WORDS: bile acid synthesis, metabolic regulation, nuclear receptor, Takeda G protein receptor 5 (TGR5), farnesoid X receptor (FXR), non-alcoholic fatty liver disease.

WSTĘP

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) dotyczy 25–30% populacji krajów zachodnich. Wzrastająca częstość występowania NAFLD koreluje ze wzrostem liczby rozpoznanych cukrzycy typu 2, zespołu metabolicznego oraz z coraz powszechniejszą otyłością [1, 2]. Określenie niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby obejmuje szerokie spektrum zaburzeń – proste stłuszczenie, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH), mar-

skość wątroby i raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Wystąpienie i progresję NAFLD tłumaczy teoria wielu równoległych uderzeń. Ostatnio pojawia się coraz więcej dowodów na związek składu flory jelitowej z rozwojem i progresją NAFLD [1, 3].

Ryzyko wystąpienia HCC w przebiegu NAFLD wzrasta już we wczesnych etapach choroby, kiedy nie pojawia się jeszcze zaawansowane włóknienie i nasilony proces zapalny. W populacji kaukaskiej NAFLD jest obok zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) i typu C (*hepatitis C virus* –

HCV) najważniejszą przyczyną rozwoju HCC w niemarskiej wątrobie [4]. Obecnie przyjmuje się, że prawie połowa przypadków HCC diagnozowanych u pacjentów z NAFLD występuje przed pojawieniem się zaawansowanego włóknienia (włóknienie przeszłowe i marskość), z czego ok. 20% przed wystąpieniem istotnego włóknienia (włóknienie okołowrotne). Na wzrost ryzyka rozwoju nowotworów szczególnie wpływa obecność otyłości i/lub cukrzycy [5].

Odrębny problem kliniczny w patofizjologii NAFLD/NASH stanowi nadmierne gromadzenie żelaza w tkance wątrobowej towarzyszące jej postępującemu stłuszczeniu. Żelazo odkładające się w hepatocytach jest niezależnym od ich stłuszczenia czynnikiem prozapalnym odpowiadającym za wystąpienie przewlekłego procesu zapalnego, włóknienia i w konsekwencji marskości wątroby lub HCC [6, 7]. Dowiedziono, że zwiększone stężenie ferrytyny w surowicy u pacjentów z NAFLD łączy się ze wzrostem aktywności enzymów wątrobowych, obecnością depozytów żelaza w hepatocytach, zaawansowanym włóknieniem i zapaleniem w wątrobie. Hiperferrytynemia jest silnie związana z insulinoopornością w mięśniach, wątrobie i adipocytach, a także z cukrzycą typu 2. Obecność żelaza w adipocytach stymuluje proces lipolizy, a także wpływa na syntezę adipokin – cytokin regulujących metabolizm tłuszczów, glukozy, odpowiedź zapalną oraz proces fibrogenyzy [8].

Dotychczas zidentyfikowano szereg innych pojedynczych procesów związanych z zaburzeniem gospodarki żelazowej w NAFLD, takich jak: zaburzenia metabolizmu miedzi, zmiany w składzie mikroflory jelit, zaburzenia w regulacji metabolizmu glukozy, podwyższony stres oksydacyjny oraz stres retikulum endoplazmatycznego (ER), zaburzenia w syntezie adipokin (np. adiponektyny). Do tej pory nie są znane zależności pomiędzy tymi czynnikami na poziomie regulacji ogólnoustrojowych ani ich dokładna rola w powstawaniu i progresji NAFLD [9].

Kwasy żółciowe to syntetyzowane z cholesterolu w hepatocytach związki o cechach jednocześnie hydrofilowych oraz hydrofobowych (amfipatyczne), które pełnią m.in. funkcję fizjologicznego detergentu niezbędnego do emulgowania w jelicie spożytego tłuszczu, leków i witamin rozpuszczalnych w lipidach, a następnie wchłaniania i transportu do wątroby w celu ich metabolizmu i dystrybucji do innych tkanek i narządów. Po zsyntetyzowaniu w wątrobie kwasów żółciowych następuje ich skoniugowanie z glicyną lub tauryną, a następnie wydzielanie przez hepatocyt do żółci. Poprzez wewnątrz- i zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe wydalone są do jelita cienkiego, gdzie w końcowym odcinku jelita krętego, za pośrednictwem zależnego od jonów sodu transportera kwasów żółciowych [ASBT, SLC10A2, znany również jako transporter kwasów

żółciowych jelita krętego (IBAT)] ulegają reabsorpcji w ok. 95% i recyrkulują przez żyłę wrotną do wątroby, gdzie są pobierane przez zależny od sodu peptyd współtransportujący taurocholan (NTCP, SLC10A1). Nowsze badania wykazały, że kwasy żółciowe jako cząsteczki sygnałowe aktywują m.in. jądrowy receptor farnesoidowy X (*farnesoid X receptor* – FXR) i receptor 1 kwasu żółciowego sprzężony z kwasem żółciowym (Gpbar-1, znany także jako TGR5) w celu regulacji metabolizmu glukozy, lipidów i energii [8].

FIZJOLOGIA KWASÓW ŻÓŁCIOWYCH

Krążenie jelitowo-wątrobowe kwasów żółciowych

Synteza kwasów żółciowych z cholesterolu zachodzi w hepatocytach, gdzie w ciągu doby powstaje ok. 0,5 g kwasów żółciowych wydzielanych wraz z pozostałymi składnikami żółci metodą aktywnego transportu z hepatocytów do kanalików żółciowych. W świetle pęcherzyka żółciowego żółć ulega zagęszczeniu w następstwie reabsorpcji wody, a następnie po spożyciu posiłku zostaje uwolniona do dwunastnicy w wyniku skurczu pęcherzyka. Niewielka ilość kwasów żółciowych ulega zwrotnemu wchłanianiu do hepatocytów w obrębie dróg żółciowych oraz w górnym odcinku jelita cienkiego. Proces ten jest bierną absorpcją, a większość kwasów żółciowych po dotarciu do jelita krętego jest ponownie wchłaniana poprzez system aktywnego transportu do układu wrotnego. Wraz z pozostałymi substancjami powstałymi w wyniku procesu trawienia kwasy żółciowe docierają do wątroby.

Krążenie jelitowo-wątrobowe kwasów żółciowych jest bardzo wydajne i organizm odzyskuje ok. 95% kwasów żółciowych. Niewielka ich ilość tracona z kałem jest uzupełniana syntezą *de novo* w wątrobie (0,5 g/dzień). W ciągu doby pula kwasów żółciowych obraca się średnio 6–8 razy. W następstwie przecieku kwasów żółciowych do krążenia dochodzi do ich wydalania z moczem (ok. 0,5 mg/dobę) [9].

Synteza kwasów żółciowych

Wątroba jest jedynym organem, w którym znajdują się wszystkie enzymy niezbędne do syntezy kwasów żółciowych (tab. 1). Proces ich powstawania obejmuje dwie ścieżki syntezy: klasyczną oraz alternatywną.

Klasyczna ścieżka syntezy kwasów żółciowych rozpoczyna się od modyfikacji pierścieni steroidowych cholesterolu przez ich hydroksylację, izomeryzację, redukcję i dehydroksylację za pomocą enzymów obecnych w cytozolu i ER. Następnie dochodzi do utleniania łańcucha bocznego steroidowego w mito-

chondriach i oksydacyjnego rozszczepienia go w peroksysomach.

Szlak alternatywny rozpoczyna się od utlenienia steroidowego łańcucha bocznego, a następnie dochodzi do modyfikacji pierścieni steroidowych i oksydacyjnego rozszczepienia steroidowego łańcucha bocznego [9, 10].

Klasyczna ścieżka syntezy kwasów żółciowych

W pierwszym etapie syntezy kwasów żółciowych proces rozpoczyna 7 α -hydroksylaza cholesterolu (CYP7A1) – enzym prawdopodobnie warunkujący szybkość ich syntezy, podlegający zwrotnej inhibicji poprzez sole kwasów żółciowych. Uzyskany w wyniku reakcji produkt – 7 α -hydroksycholesterol jest przekształcany do 7 α -hydroksy-4-cholesten-3-onu (nazwanego C4) przez dehydrogenazę steroidową 3 β -hydroksy- Δ^5 -C₂₇ (HSD3B7) [9–11]. C4 jest wspólnym prekursorem dwóch podstawowych kwasów żółciowych syntetyzowanych w ludzkiej wątrobie: kwasu cholowego (CA) i kwasu chenodeoksycholowego (CDCA). Stężenie C4 w surowicy odzwierciedla wskaźnik syntezy kwasów żółciowych u ludzi [11].

12 α -hydroksylaza sterolowa (CYP8B1), która jest punktem rozgałęzienia szlaku syntezy CA, katalizuje 12 α -hydroksylację C4 do 7 α ,12 α -dihydroksy-4-cholesten-3-onu. Produkt tej reakcji jest następnie przekształcany w 5 β -cholestan-3 α ,7 α ,12 α -triol przez 5 β -reduktazę Δ^4 -3-oksosteroidową (AKR1D1 i AKR1C4). Szlak syntezy CDCA przebiega bez 12 α -hydroksylacji, a C4 przekształca się w 5 β -cholestan-3 α ,7 α -diol.

Utlenianie bocznego łańcucha steroidowego 5 β -cholestan-3 α ,7 α ,12 α -triol oraz 5 β -cholestan-3 α ,7 α -diol jest katalizowane przez 27-hydroksylazę sterolową (CYP27A1) mitochondrialną do C27-OH. Związki te są następnie utleniane do C27-OOH, tworząc odpowiednio kwas 3 α ,7 α ,12 α -trihydroksy-5 β cholestanowy (THCA) oraz kwas 3 α ,7 α -dihydroksy-5 β cholestanowy (DHCA). Trzy ostatnie atomy węgla w łańcuchu są usuwane w peroksysomach w ciągu reakcji analogicznych do zachodzących w czasie β -oksydacji kwasów tłuszczowych. Proces ten zachodzi przy udziale syntetazy długołańcuchowych acylo-CoA (VLCS) oraz homologu 2 syntetazy długołańcuchowych acylo-CoA (BACS) lub przez rozszczepienie łańcucha bocznego sterolu w peroksysomie.

Syntetaza kwas żółciowy-CoA (liaza) aktywuje THCA i DHCA z wytworzeniem acylo-CoA dla β -oksydacji peroksysomalnej przez oksydazę acylo-CoA oraz enzym dwufunkcyjny (hydrataza enoilo-CoA/3-hydroksyacylo-dehydrogenaza CoA). W kolejnym etapie syntezy propionylo-CoA jest rozszczepiany

TABELA 1. Enzymy cyklu biosyntezy kwasów żółciowych

Enzym	Gen	Lokalizacja narządowa
7 α -hydroksylaza cholesterolowa	CYP7A1	głównie wątroba
24-hydroksylaza cholesterolowa	CYP46A1	mózg
25-hydroksylaza cholesterolowa	CH25H	wiele narządów
27-hydroksylaza sterolowa	CYP27A1	wiele narządów
7 α -hydroksylaza oksysterolowa	CYP39A1	wiele narządów
7 α -hydroksylaza oksysterolowa	CYP39B1	wiele narządów
oksydoreduktaza 3 β -hydroksy- Δ^5 -C ₂₇ steroidowa	HSD3B7	wiele narządów
12 α -hydroksylaza sterolowa	CYP8B1	wątroba
5 β -reduktaza Δ^4 -3-oksosteroidowa	AKR1D1	wiele narządów
dehydrogenaza 3 α -hydroksysteroidowa	AKR1C4	wiele narządów
syntetaza długołańcuchowych acylo-CoA	SLC27A2	wątroba, nerki
syntetaza kwas żółciowy-CoA (homolog 2 syntetazy długołańcuchowych acylo-CoA)	SLC27A5	wątroba
racemaza α -metyloacylo-CoA	P504S	wiele narządów
oksydaza rozgałęzionych acylo-CoA	ACOX2	wiele narządów
D-bifunkcyjny enzym (D-3-hydroksyacylo-CoA dehydrataza)	HSD17B4	wiele narządów
peroksysomalna tiolaza 2	SCPX	wątroba
N-acylotransferaza kwas żółciowy-CoA: aminokwas	BAAT	wątroba

przez tiolazę z wytworzeniem trihydroksycholilo-CoA i dihydroksycholilo-CoA. Produkty tej reakcji są sprzęgane przez N-acylotransferazę aminokwasową (BAAT) z glicyną (G) lub tauryną (T) z wytworzeniem odpowiednio T/G-CA i T/G-CDCA [10, 11].

Alternatywna ścieżka syntezy kwasów żółciowych

Alternatywny szlak syntezy kwasów żółciowych w wątrobie jest inicjowany przez 27-hydroksylazę sterolową (CYP27A1), która przekształca cholesterol w 27-hydroksycholesterol, a następnie w kwas 3 β -hydroksy-5-cholestenowy. Niespecyficzny enzym 7 α -hydroksylaza oksysterolu (CYP7B1) hydroksyluje powstały w reakcji kwas cholestenowy do kwasu 3 β ,7 α -dihydroksy-5-cholestenowego, a następnie do kwasu 7 α -hydroksy-3-okso-4-cholestenowego.

Proces ten zachodzi w wątrobie, a także w tkankach steroidogennych i makrofagach pod wpływem 3 β -HSD (HSD3B1/3B2). 25-hydroksylaza sterolu (CH25H), enzym niezależny od CYP450, przekształca cholesterol w mysiej i ludzkiej wątrobie do 25-hydroksycholesterolu, który pod wpływem CYP7B1 przechodzi w 5-cholesten-3 β ,7 α ,25-triol [10].

W mózgu 24-hydroksylaza steroidowa (CYP46A1) konwertuje cholesterol do 24-hydroksycholesterolu, który następnie w wątrobie myszy jest przekształcany w 5-cholesten-3 β ,7 α ,24(S)-triol przez specyficzną 7 α -hydroksylazę sterolu (CYP39A1). Utlenione sterydy pośrednie (oksysteryle), powstałe w tkankach pozawątrobowych, mogą być transportowane do wątroby w celu syntezy kwasów żółciowych. Wytwarzają się alternatywne ścieżki syntezy nie tylko CDCA, lecz także CA [10].

SPRZĘGANIE I PRZEMIANY KWASÓW ŻÓŁCIOWYCH

W fizjologicznym pH kwasy żółciowe tworzą zjonizowane sole Na²⁺ (sole żółciowe), których sprzężenie z glicyną i tauryną w pozycji C₂₄ zwiększa jonizację, właściwości amfipatyczne i rozpuszczalność. Kwasy żółciowe mogą być również sprzęgane przez UDP-glukuronylotransferazy UGT 1A1, 2B4 i 2B7 w pozycjach C₃, C₇ lub C₂₄ z glukuronianami. Sulfotransferazy kwasów żółciowych SULT2A1 i SULT2A8 przenoszą grupę siarczanową do pozycji C₃ lub C₇ [10, 12]. Sprężone kwasy żółciowe są wydzielane do żółci przez pompę eksportującą sole żółciowe do kanalikula żółciowego (*bile salt export pump* – BSEP), formując w pęcherzyku żółciowym mieszane micelle z cholesterolem i fosfatydylocholiną, co zapobiega wytrącaniu się cholesterolu oraz chroni komórki nabłonka pęcherzyka żółciowego przed toksycznością kwasów żółciowych.

Część kwasów żółciowych jest biernie reabsorbowana w górnym odcinku jelita, ale większość jest wchłaniana w jelicie krętym i okrężnicy, gdzie pod wpływem bakteryjnej hydrolazy soli żółciowych (BSH) dochodzi do dekonjugacji kwasów żółciowych. W kolejnym etapie bakteryjna 7 α -dehydroksylaza przekształca CA oraz CDCA odpowiednio w kwas deoksycholowy (DCA) i kwas lithocholowy (LCA). CDCA może podlegać 6 α -hydroksylacji do kwasu chocholowego. Grupy 7 α -OH w CDCA mogą podlegać izomeryzacji do grup 7 β -OH UDCA, które 7 β -dehydroksylaza bakterii jelitowych przekształca w LCA. Powstałe w jelicie wtórne kwasy żółciowe są wydalone z kałem oraz częściowo wchłaniane w okrężnicy do krążenia wrotnego, gdzie uzupełniają pulę krążących kwasów żółciowych wraz z resorbowanymi w jelicie CA i CDCA. Niewielka ilość reabsorbowanego LCA (ok. 1%) jest w wątrobie sprzęgana z siarką i wydalana z organizmu z moczem [10, 13, 14].

SZLAKI SYGNAŁOWE KWASÓW ŻÓŁCIOWYCH W PATOFIZJOLOGII WĄTROBY

Krążące w osi jelitowo-wątrobowej reabsorbowane kwasy żółciowe w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego regulują swoją syntezę w wątrobie. Badania

ostatnich dekad wykazały, że kwasy żółciowe pełnią funkcję endogennych związków sygnałowych, które aktywują w przewodzie pokarmowym receptory jądrowe: FXR, receptor witaminy D₃ (VDR), receptor pregnanu X (PXR) i konstytutywny receptor androstanu (CAR), jak również receptory sprzężone z białkiem G Takeda (TGR5; białkowy receptor G kwasu żółciowego 1 – Gpbar-1) i receptor 1-fosforanu sfingozyny 2 (S1PR2). Pierwotne kwasy żółciowe są skutecznymi endogennymi ligandami FXR i S1PR2 w wątrobie. W jelicie kwas taurodeoksycholowy (TCDCA) aktywuje FXR, podczas gdy TLCA/LCA i DCA aktywują TGR5, PXR i VDR. Z kolei u myszy T- α MCA oraz T- β MCA (TMCAs) są antagonistami FXR w jelicie.

Szlak metaboliczny indukowany przez receptor farnesoidowy X

Kwas taurodeoksycholowy jest najsilniejszym endogennym agonistą FXR z EC₅₀ 17 μ M. U myszy w puli kwasów żółciowych dominują kwasy taurocholowy (TCA) i tauro-muricholowy α i β (MCAs.) Kwas taurocholowy jest bardzo słabym agonistą FXR (EC₅₀ = ok. 590 μ M), silni antagoniści FXR to T- α MCA (IC₅₀ = 28 μ M) i T- β MCA (IC₅₀ = 40 μ M) [15]. Z tego powodu FXR może nie być aktywowany w mysich hepatocytach w warunkach fizjologicznych. W jelicie stężenia kwasów żółciowych są znacznie większe niż w hepatocytach, a TCDCA poprzez aktywację FXR w jelicie krętym może uczynić białko wiążące kwasy żółciowe (IBABP), czynnik wzrostu fibroblastów 15 (FGF15 – myszy, FGF19 – człowiek) i OST α/β (*organic solute transporter α/β*). Wtórne kwasy żółciowe powstałe w okrężnicy, LCA i DCA, poprzez aktywację TGR5 stymulują wydzielanie GLP-1 z komórek enteroendokrynnych L, które z kolei stymulują wydzielanie insuliny z komórek β i insulinowrażliwość [16, 17].

Rola FXR w regulacji przemian energetycznych, metabolizmu glukozy i lipidów, zwiększeniu wrażliwości tkanek na glukozę i insulinę oraz w zmniejszeniu otyłości była przedmiotem wielu publikacji [16, 18, 19]. W ostatnim czasie ukazały się doniesienia o wzajemnie wykluczających się funkcjach, jakie pełni FXR w regulacji metabolizmu glukozy. Wcześniejsze badania wykazały, że aktywacja FXR u myszy chorych na cukrzycę poprawia homeostazę glukozy [20]. Zastępowano, że aktywacja FXR, indukując SHP (*small heterodimer partner*), może zmniejszać stężenie triglicerydów poprzez hamowanie lipogenezy wywołanej przez wątrobowy receptor X (LXR) i związanej z czynnikiem transkrypcyjnym 1c, wiążącym element regulacyjny sterolu (SREBP-1c). FXR może hamować syntezę kwasów tłuszczowych poprzez wstrzymanie indukowanej glukozy translokacji jądrowej białka wiążącego ele-

ment odpowiedzi węglowodanowej (Chrebp), indukujący geny glikolityczne biorące udział w przekształceniu glukozy do kwasów tłuszczowych [21, 22].

W przeciwieństwie do powyższych obserwacji wykazano, że aktywacja FXR indukuje syntezę kwasów tłuszczowych, wpływając na rolę kwasów żółciowych w stymulacji lipogenezy wątroby [23]. Stwierdzono, że aktywacja FXR przez agonistę GW4064 zwiększała masę ciała i tolerancję glukozy oraz zmniejszała wydatek energetyczny u myszy karmionych dietą wysokotłuszczową (*high-fat diet* – HFD; otyłość zależna od diety, *diet induced obesity* – DIO) [24], natomiast niedobór FXR poprawiał homeostazę glukozy u myszy na DIO [25].

Według ostatnich badań hamowanie jelitowej aktywności FXR przez przeciwutleniacz Tempol prze-modelowało mikrobiom jelita i zmniejszyło otyłość u myszy. Niedobór FXR w jelicie chroni myszy przed skutkami DIO, cukrzycą, a selektywny wobec jelit inhibitor FXR – glicyna-MCA zmniejszał u badanych gryzoni otyłość oraz cukrzycę [26–28].

Z kolei inni autorzy wskazują, że selektywni dla jelita agonści FXR u myszy na DIO stymulują FGF15 do pobudzania brązowienia adipocytów, redukcji wagi, insulinooporności oraz chronią przed cholestazą [29, 30]. Jest możliwe, że różni jelitowi agonści FXR różnie zmieniają mikrobiom jelit i wywołują odmienne skutki w metabolizmie wątrobowym.

Szlak metaboliczny indukowany przez TGR5

TGR5 jest receptorem sprzężonym z białkiem Gas aktywowanym przez drugorzędowe kwasy żółciowe TLCA ($EC_{50} = 0,3 \mu M$) i DCA ($EC_{50} = 1 \mu M$). Receptor TGR5 ulega ekspresji w komórkach nabłonkowych układu pokarmowego, w tym w jelicie, śledzionie, cholangiocytych, pęcherzyku żółciowym, komórkach śródbłonna sinusoidów i makrofagach wątrobowych (komórki Kupffera) [31].

TGR5 może pełnić odmienne funkcje w różnych tkankach. Aktywuje sygnalizację cAMP/PKA w celu stymulowania metabolizmu energii w brązowej tkance tłuszczowej i bierze udział w relaksacji oraz ponownym napełnieniu pęcherzyka żółciowego poprzez stymulację sekrecji glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) z komórek L oraz kontrolowanie motoryki przewodu pokarmowego [16, 32–34]. Wykazano, że aktywacja TGR5 chroni wątrobę przed przeciążeniem kwasami żółciowymi podczas jej regeneracji [35].

Farmakologiczna aktywacja TGR5 istotnie zmniejszała pod wpływem bakteryjnych lipopolisacharydów (LPS) wytwarzanie prozapalnych cytokin w makrofagach, chroniła tkankę tłuszczową przed odczynem zapalnym i insulinoopornością związaną ze szlakiem Akt/mTOR/C/EBP.

Według innych badaczy aktywacja TGR5 przez niesteroidowego agonistę hamuje indukowane przez LPS wydzielanie TNF- α i interleukiny 12 u myszy oraz w ludzkich hepatocytach [35, 36]. Stwierdzono również, że aktywacja TGR5 w makrofagach sprzyja procesowi zapalnemu wywołanemu przez kwasy żółciowe lub LPS. TGR5 ulega silnej ekspresji w cholangiocytych, a w komórkach raka pęcherzyka żółciowego jego ekspresja jest zwiększona [37].

WPŁYW KWASÓW ŻÓŁCIOWYCH NA MIKROBIOM JELITA

Oś jelitowo-wątrobową pełni kluczową funkcję w homeostazie metabolizmu, zapobieganiu chorobom metabolicznym i rozwojowi alergii pokarmowych. Kwasy żółciowe, włączone w mechanizmy kontroli wzrostu bakterii jelitowych i ochrony bariery nabłonkowej, poprzez FXR regulują strukturę mikrobiomu jelitowego [17, 38]. Sygnalizacja FXR kształtuje mikroflorę jelitową i kontroluje metabolizm lipidów wątrobowych.

Bakterie jelitowe metabolizują kwasy żółciowe w celu regulacji ich składu i hydrofobowości. Kwasy żółciowe wykazują aktywność przeciwbakteryjną – modyfikują wzrost flory jelitowej poprzez zmianę składu lipidów błonowych, rozpuszczanie błon komórkowych, dysocjację integralnych białek błonowych, co prowadzi do zniszczenia integralności błony. Bakterie jelitowe dekoniuują kwasy żółciowe w okrężnicy i przekształcają pierwotne kwasy żółciowe we wtórne [39].

Bakterie Gram-ujemne lepiej niż bakterie Gram-dodatnie tolerują obecność w środowisku kwasów żółciowych. Bakteryjna hydrolaza kwasów żółciowych (BSH) cechuje się wysoką aktywnością w przypadku bakterii Gram-dodatnich, takich jak *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Bacteroides* i *Clostridium*. Dekoniuguje glicynę i sprzężone z tauryną kwasy żółciowe, uwalniając glicynę i taurynę podlegającą metabolizmowi do amoniaku i CO₂, a także uwalniając z tauryny związki siarkowe.

Kwasy żółciowe są źródłem węgla w metabolizmie niektórych Gram-ujemnych beztlenowców. W wyniku stosowania diety bogatej w CA zwiększa się stosunek *Firmicutes* do *Bacteroidetes*, dochodzi do dysbiozy w jelicie oraz indukcji zapalenia wątroby [40]. Dieta bogata w tłuszcze nasycone, zwiększając stężenie TCA i promując wzrost odpornej na sole żółciowe, produkującej związki siarki *Bilophila wadsworthia*, wspiera u myszy *IL-10*^{-/-} syntezę cytokin prozapalnych oraz zapalenie okrężnicy [41]. Bakterie zdolne do przekształcania kwasów żółciowych pierwotnych we wtórne zostały wyizolowane od ludzi i od gryzoni.

U bakterii jelitowych mających zdolność dehydroksylacji kwasów żółciowych *Clostridium scindens*, *Clostridium hylemonase*, *Clostridium hiranonis* i *Clo-*

stridium sordellii został zmapowany operon indukowany kwasami żółciowymi (Bai) [14]. Gen *baiE* koduje 7 α -dehydroksylazę kwasów żółciowych, a gen *baiI* może kodować 7 β -dehydroksylazę kwasów żółciowych.

Bakteryjne dehydrogenazy hydroksysteroidowe (HSD) epimeryzują grupy hydroksylowe w pozycji 3-, 7- i 12-C kwasów żółciowych. Aktywności α - i β -HSD w *Clostridium absonum* epimeryzują 7 α -HO grupę CDCA do grupy 7 β -HO w UDCA, zwiększając rozpuszczalność i zmniejszając toksyczność kwasów żółciowych. Aktywność 7 β -dehydroksylazy u bakterii *C. scindens* i *C. hiranonazie* oraz *Bacteroides* może przekształcić UDCA z powrotem w LCA.

Antybiotyki stosowane w terapiach zmieniają skład mikroflory jelitowej i w konsekwencji upośledzają produkcję wtórnych kwasów żółciowych chroniących barierę śluzówki jelitowej. Bakterie o aktywności 7 α -dehydroksylazy (tj. *C. scindens*) można wykorzystać w terapii zakażenia *C. difficile* z uwagi na zwiększenie stężenia wtórnych kwasów żółciowych w jelicie u pacjentów z biegunką poantybiotykową [17, 42].

Ostatnie badania wskazują na obecność 12 α -hydroksylazy sterolowej (Cyp8b1) u osób z dyslipidemią, insulinoopornością i miażdżycą tętnic [19, 39, 43]. U pacjentów z cukrzycą zwiększa się pula kwasów żółciowych i odsetek 12 α -hydroksylowanych do nie-12 α -hydroksylowanych kwasów żółciowych w surowicy. Myszy *Cyp8b1*^{-/-} nieskolonizowane przez bakterie (*germ free*) i myszy, u których zastosowano antybiotyki, mają podobne fenotypy metaboliczne. Wszystkie wykazują silniejszą ekspresję Cyp7a1 oraz syntezę kwasów żółciowych, mają zwiększoną pulę krążących kwasów żółciowych i są odporne na stłuszczenie wątroby wywołane dietą wysokotłuszczową z powodu antagonistycznego efektu TMCAs i zwiększonej ekspresji Cyp7a1 na aktywność FXR [15]. Antybiotyki modulują mikroflorę jelitową i zmniejszają ekspresję Cyp8b1, a poprzez zmianę u myszy profili kwasów żółciowych chronią je przed zaburzeniami metabolicznymi wywołanymi dietą. U myszy nieskolonizowanych przez mikroorganizmy stwierdza się zwiększoną ekspresję Cyp7b1 i stężenie TMCAs [15].

U myszy trzymanyh w warunkach komfortu cieplnego kwasy żółciowe indukują w brązowej tkance tłuszczowej unikalne białko odprężające (UCP-1) w celu stymulacji metabolizmu energetycznego. Obniżenie temperatury otoczenia zmniejsza otyłość zależną od diety poprzez zwiększenie termogenezy brązowej tkanki tłuszczowej, przekształcenie mikrobiomu jelitowego i zmianę profilu kwasów żółciowych na podobny jak u myszy bez bakterii [44].

Według innego badania Cyp7b1 może odgrywać rolę w termogenezie wywołanej zimnem. Zatem spo-

wodowana zimnem konwersja cholesterolu do kwasów żółciowych u myszy, poprzez nasilenie aktywności szlaku alternatywnego syntezy kwasów tłuszczowych i zmianę ich składu, może modyfikować mikrobiom jelita i promować adaptacyjną termogenezę w brązowej tkance tłuszczowej [45].

Aktywacja lub blokowanie jelitowej sygnalizacji FXR spowodowały u myszy na DIO zmniejszenie masy ciała i zwiększenie wrażliwości na insulinę. Mechanizmy leżące u podstaw tego procesu mogą być różne. Jelitowy antagonist FXR (Gly-MCA) i selektywny wobec jelita agonista FXR (feksaramina) mogą odmiennie kształtować mikrobiom jelita, co wywołuje przeciwne skutki w przypadku insulinooporności i otyłości u myszy. Wydaje się oczywiste, że zarówno jelitowa sygnalizacja FXR/FGF15, jak i sygnalizacja TGR5/GLP-1 modulują metabolizm wątrobowy. Oś jelitowo-wątrobową ma decydujący wpływ na metabolizm lipidów, glukozy i przemiany energetyczne całego organizmu [26–29].

ZNACZENIE SZLAKÓW SYGNAŁOWYCH STYMULOWANYCH PRZEZ KWASY ŻÓŁCIOWE W PATOLOGII WĄTROBY

Przeciwpalny efekt receptora farnesoidowego X i TGR5

Kwasy żółciowe mają zmienny wpływ na namnażanie się komórek oraz stan zapalny różnych typów komórek i tkanek [37]. Kwasy cholowe stymulują proliferację hepatocytów, a hydrofilowe kwasy żółciowe, TCA i UDCA, w przeciwieństwie do hydrofobowych TLCA i GCDCA, chronią przed apoptozą hepatocytów i uszkodzeniem wątroby [32–34].

Wykazano, że aktywacja FXR i indukcja sygnalizacji TGR5 u myszy przez ich odpowiednich agonistów chroni przed rozwojem stanu zapalnego w wątrobie i jelitach poprzez hamowanie indukowanej przez NF- κ B produkcji cytokin prozapalnych [46]. Dowiedziono, że agoniści FXR mają ochronny wpływ na proces zapalny występujący w cholestazie, marskości wątroby, miażdżycy tętnic i nieswoistym zapaleniu jelit (*inflammatory bowel disease* – IBD).

Związki te są obecnie stosowane w badaniach klinicznych u chorych z rozpoznaniem NAFLD i pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (*primary biliary cirrhosis* – PBC) [47]. Stymulacja FXR hamuje również IBD wywołane siarczanem dekstranu [48]. Z kolei agonista TGR5 (INT777) był stosowany w celu zmniejszenia masy ciała i stymulowania wydzielania GLP-1 poprzez zwiększenie wrażliwości na insulinę [16]. Wykazano jego aktywność w zmniejszeniu aterogenezy

tętnic przez redukcję nacieku makrofagów [46], a także ograniczenie niedokrwienia wątroby oraz uszkodzenia reperfuzyjnego po przeszczepieniu narządu [48].

ZASTOSOWANIE KWASÓW ŻÓŁCIOWYCH W LECZENIU

Kwas ursodeoksycholowy (UDCA; Ursodiol™) był przez wiele dekad stosowany w terapii substytucyjnej u pacjentów z niedoborem syntezy kwasów żółciowych w celu zmniejszenia ich toksyczności, w rozpuszczaniu złogów żółciowych i w chorobach przewodu pokarmowego. Kwas ursodeoksycholowy w cholestazie aktywuje sygnalizację PKC i MAPK, co skutkuje ograniczeniem uszkodzenia wątroby. Zwiększa wydzielanie wątrobowo-żółciowe i wspomaga wydzielanie HCO_3^- z żółcią, chroniąc hepatocyty i cholangiocyty przed hydrofobowym uszkodzeniem spowodowanym przez kwasy żółciowe [49]. Nie jest jednak za bardzo skuteczny w leczeniu pacjentów ze stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (*primary sclerosing cholangitis* – PSC). W tej cholestatycznej chorobie wątroby kwas Nor-ursodeoksycholowy (norUDCA), pochodna UDCA z krótszym łańcuchem bocznym C23, zwiększa wydzielanie HCO_3^- i zmniejsza stan zapalny towarzyszący PSC w modelu *Mdr2*^{-/-} choroby dróg żółciowych [50].

Agoniści receptora farnesoidowego X

Syntetyczna pochodna CDCA, 6-etylo-CDCA (OCA, INT-747, OCAIVA®), jest selektywnym agonistą FXR ($\text{EC}_{50} = 0,099 \mu\text{M}$) o potencjale terapeutycznym w leczeniu cholestazy [51]. Leczenie OCA wykazało skuteczną ochronę w eksperymentalnych modelach cholestazy. Ostatnie badania kliniczne dowiodły, że OCA miała znaczący udział w poprawie wyników testów wątrobowych u pacjentów z PBC i obniżyła aktywność fosfatazy alkalicznej, γ -glutamylotranspeptydazy i aminotransferazy alaninowej [52]. W badaniach klinicznych odnotowano korzystny wpływ OCA na wyniki badań funkcji wątroby w NASH, dzięki czemu stanowi obiecującą formę terapii w tej chorobie [3, 18]. U myszy na diecie wysokotłuszczowej wykazano, że działający tylko w jelicie agonista FXR – feksaramina ($\text{EC}_{50} = 25 \text{ mM}$) promuje powstanie brązowej tkanki tłuszczowej, co w efekcie przyczynia się do zmniejszenia masy ciała i poprawy regulacji glikemii w cukrzycy [29].

Agoniści TGR5

Aktywacja TGR5 stymuluje wydzielanie GLP-1 z enteroendokrynnych komórek L, co prowadzi do stymulacji syntezy i wydzielania insuliny z komórek

β trzustki. Chroni również cholangiocyty przed toksycznością kwasów żółciowych w cholestazie i stanowi potencjalną metodę leczenia cholestazy [53]. Z drugiej strony agoniści TGR5 mogą promować proliferację, apoptozę i progresję raka dróg żółciowych (*cholangiocarcinoma* – CCC) [37]. Silni selektywni agoniści TGR5 mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu chorób metabolicznych. Syntetyczna pochodna kwasu żółciowego, INT-777 [6α-etylo-23(S)-metylo-CA, $\text{EC}_{50} = 0,82 \mu\text{M}$], jest selektywnym agonistą TGR5. U myszy *Ldlr*^{-/-} wykazano, że chroni barierę jelitową i wywołuje odpowiedź immunologiczną w eksperymentalnym zapaleniu jelita grubego [54]. Związek ten redukuje nacieki makrofagów poprzez aktywację sygnalizacji cAMP, hamuje aktywność NF-κB i wytwarzanie cytokin prozapalnych oraz zmniejsza tworzenie się płytki miażdżycowej [47]. Agoniści TGR5 wpływali także na wytwarzanie NO i zmniejszali adhezję monocytów w komórkach śródbłonna naczyńowego [55].

PODSUMOWANIE

Postępy w badaniu roli kwasów żółciowych w sygnalizacji komórkowej przyczyniły się w ogromnym stopniu do zrozumienia mechanizmu regulacji homeostazy kwasów żółciowych i metabolizmu wątrobowego. Sygnalizacja kwasów żółciowych za pośrednictwem FXR wpływa regulująco na metabolizm komórek wątroby, a wspólne funkcjonowanie w jelicie FXR i TGR5 moduluje jego mikrobiom, homeostazę kwasów żółciowych oraz metabolizm węglowodanów i lipidów.

Wyniki dotyczące metabolizmu kwasów żółciowych wpłynęły na badania farmakologiczne ukierunkowane na leczenie chorób metabolicznych. Wydaje się, że receptory jądrowe dla kwasów żółciowych pełnią istotne klinicznie funkcje, a pochodne tych kwasów są intensywnie badane w odniesieniu do leczenia dyslipidemii, NAFLD, cukrzycy i chorób układu sercowo-naczyniowego [19].

Operacje bariatryczne są skuteczną metodą terapii otyłości w zakresie uzyskania redukcji masy ciała i zmniejszania insulinooporności u otyłych pacjentów. Sygnalizacja FXR i TGR5 odgrywa istotną rolę we wzroście stężenia kwasów żółciowych w surowicy, GLP-1 i FGF19 po zabiegu bariatrycznym [2, 56]. Podstawowy mechanizm molekularny sygnalizacji kwasów żółciowych związany z poprawą u chorych na cukrzycę po operacji bariatrycznej nie jest jasny i wymaga dalszych badań, aby opracować nowe strategie terapeutyczne w leczeniu cukrzycy i NAFLD.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Lee YH, Cho Y, Lee BW, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in diabetes. Part I: Epidemiology and diagnosis. *Diabetes Metab J* 2019; 43: 31-45.
- Czarnecka, Czarnecka P, Tronina O, et al. Niealkoholowa tłuszczeniowa choroba wątroby – od prostego stłuszczenia do transplantacji wątroby. *Hepatologia* 2018; 18: 74-80.
- Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: evolving paradigms. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6571-92.
- Desai A, Sandhu S, Lai JP, et al. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A comprehensive review. *World J Hepatol* 2019; 11: 1-18.
- Elcioglu ZC, Reeves HL. NAFLD – which patients should have hepatocellular carcinoma surveillance. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2017; 6: 353-5.
- Datz C, Müller E, Aigner E. Iron overload and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol* 2017; 42: 173-83.
- Alizadeh BZ, Njajou OT, Houwing-Duistermaat JJ, et al. Does bilirubin protect against hemochromatosis gene (HFE) related mortality? *Am J Med Genet A* 2004; 129A: 39-43.
- Manousou P, Kalambokis G, Grillo F, et al. Serum ferritin is a discriminant marker for both fibrosis and inflammation in histologically proven non-alcoholic fatty liver disease patients. *Liver Int* 2011; 31: 730-9.
- Aigner E, Weiss G, Datz C. Dysregulation of iron and copper homeostasis in nonalcoholic fatty liver. *World J Hepatol* 2015; 7: 177-88.
- Hebanowska A. Biosynteza kwasów żółciowych i jej regulacja. *Postępy Hig Med Dosw* 2010; 64: 544-54.
- Honda A, Yamashita K, Numazawa M, et al. Highly sensitive quantification of 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one in human serum by LC-ESI-MS/MS. *J Lipid Res* 2007; 48: 458-64.
- Feng L, Yuen YL, Xu J, et al. Identification and characterization of a novel PPAR α -regulated and 7 α -hydroxyl bile acid-preferring cytosolic sulfotransferase mL-STL (Sult2a8). *J Lipid Res* 2017; 58: 1114-31.
- Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res* 2006; 47: 241-59.
- Ridlon JM, Harris SC, Bhowmik S, et al. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes* 2016; 7: 22-39.
- Sayin SI, Wahlstrom A, Felin J, et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab* 2013; 17: 225-35.
- Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009; 10: 167-77.
- Panek-Jeziorna M, Mulak A. The role of bile acids in the pathogenesis of bowel diseases. *Postępy Hig Med Dosw* 2017; 71: 737-46.
- Yuan L, Bambha K. Bile acid receptors and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2015; 7: 2811-8.
- Porez G, Prawitt J, Gross B, et al. Bile acid receptors as targets for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disease: Thematic review series: New lipid and lipoprotein targets for the treatment of cardiometabolic diseases. *J Lipid Res* 2012; 53: 1723-37.
- Zhang Y, Lee FY, Barrera G, et al. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 1006-11.
- Watanabe M, Houten SM, Wang L, et al. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest* 2004; 113: 1408-18.
- Caron S, Huaman Samanez C, Dehondt H, et al. Farnesoid X receptor inhibits the transcriptional activity of carbohydrate response element binding protein in human hepatocytes. *Mol Cell Biol* 2013; 33: 2202-11.
- Matsukuma KE, Bennett MK, Huang J, et al. Coordinated control of bile acids and lipogenesis through FXR-dependent regulation of fatty acid synthase. *J Lipid Res* 2006; 47: 2754-61.
- Watanabe M, Horai Y, Houten SM, et al. Lowering bile acid pool size with a synthetic farnesoid X receptor (FXR) agonist induces obesity and diabetes through reduced energy expenditure. *J Biol Chem* 2011; 286: 26913-20.
- Prawitt J, Abdelkarim M, Stroeve JH, et al. Farnesoid X receptor deficiency improves glucose homeostasis in mouse models of obesity. *Diabetes* 2011; 60: 1861-71.
- Li F, Jiang C, Krausz KW, et al. Microbiome remodelling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signalling and decreased obesity. *Nat Commun* 2013; 4: 2384.
- Jiang C, Xie C, Li F, et al. Intestinal farnesoid X receptor signalling promotes nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2015; 125: 386-402.
- Jiang C, Xie C, Lv Y, et al. Intestine selective farnesoid X receptor inhibition improves obesity-related metabolic dysfunction. *Nat Commun* 2015; 6: 10166.
- Fang S, Suh JM, Reilly SM, et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance. *Nat Med* 2015; 21: 159-65.
- Modica S, Petruzzelli M, Bellafante E, et al. Selective activation of nuclear bile acid receptor FXR in the intestine protects mice against cholestasis. *Gastroenterology* 2012; 142: 355-65.
- Keitel V, Ullmer C, Haussinger D. The membrane-bound bile acid receptor TGR5 (Gpbar-1) is localized in the primary cilium of cholangiocytes. *Biol Chem* 2010; 391: 785-9.
- Watanabe M, Houten SM, Matakic C, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature* 2006; 439: 484-9.
- Li T, Holmstrom SR, Kir S, et al. The G protein-coupled bile acid receptor, TGR5, stimulates gallbladder filling. *Mol Endocrinol* 2011; 25: 1066-71.
- Alemi F, Poole DP, Chiu J, et al. The receptor TGR5 mediates the prokinetic actions of intestinal bile acids and is required for normal defecation in mice. *Gastroenterology* 2013; 144: 145-54.
- Pean N, Doignon I, Garcin I, et al. The receptor TGR5 protects the liver from bile acid overload during liver regeneration in mice. *Hepatology* 2013; 58: 1451-60.
- Hogenauer K, Arista L, Schmiedeberg N, et al. G-protein-coupled bile acid receptor 1 (GPBAR1, TGR5) agonists reduce the production of proinflammatory cytokines and stabilize the alternative macrophage phenotype. *J Med Chem* 2014; 57: 10343-54.
- Mobraten K, Haugbro T, Karlstrom E, et al. Activation of the bile acid receptor TGR5 enhances LPS-induced inflammatory responses in a human monocyte cell line. *J Recept Signal Transduct Res* 2015; 35: 402-9.
- Inagaki T, Moschetta A, Lee YK, 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.
- Kukla M, Augustyn M. Związek między przerostem flory bakteryjnej jelita cienkiego i niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby. *Hepatologia* 2018; 18: 67-73.
- Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology* 2014; 146: 1513-24.

41. Devkota S, Wang Y, Musch MW, et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL-10^{-/-} mice. *Nature* 2012; 487: 104-8.
42. Studer N, Desharnais L, Beutler M, et al. Functional intestinal bile acid 7 α -dehydroxylation by *Clostridium scindens* associated with protection from *Clostridium difficile* infection in a gnotobiotic mouse model. *Front Cell Infect Microbiol* 2016; 6: 191.
43. Slatis K, Gafvels M, Kannisto K, et al. Abolished synthesis of cholic acid reduces atherosclerotic development in apolipoprotein E knockout mice. *J Lipid Res* 2010; 51: 3289-98.
44. Zietak M, Kozak LP. Bile acids induce uncoupling protein 1-dependent thermogenesis and stimulate energy expenditure at thermoneutrality in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016; 310: E346-54.
45. Worthmann A, John C, Ruhlemann MC, et al. Cold-induced conversion of cholesterol to bile acids in mice shapes the gut microbiome and promotes adaptive thermogenesis. *Nat Med* 2017; 23: 839-49.
46. Wang YD, Chen WD, Yu D, et al. The G-protein-coupled bile acid receptor, Gpbar1 (TGR5), negatively regulates hepatic inflammatory response through antagonizing nuclear factor kappa light-chain enhancer of activated B cells (NF-kappaB) in mice. *Hepatology* 2011; 54: 1421-32.
47. Mencarelli A, Fiorucci S. FXR an emerging therapeutic target for the treatment of atherosclerosis. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 79-92.
48. Yang H, Zhou H, Zhuang L, et al. Plasma membrane-bound G protein-coupled bile acid receptor attenuates liver ischemia/reperfusion injury via the inhibition of toll-like receptor 4 signaling in mice. *Liver Transpl* 2017; 23: 63-74.
49. Hohenester S, Wenniger LM, Paulusma CC, et al. A biliary HCO₃⁻-umbrella constitutes a protective mechanism against bile acid-induced injury in human cholangiocytes. *Hepatology* 2012; 55: 173-83.
50. Halilbasic E, Fiorotto R, Fickert P, et al. Side chain structure determines unique physiologic and therapeutic properties of norursodeoxycholic acid in Mdr2^{-/-} mice. *Hepatology* 2009; 49: 1972-81.
51. Pellicciari R, Costantino G, Camaioni E, et al. Bile acid derivatives as ligands of the farnesoid X receptor. Synthesis, evaluation, and structure-activity relationship of a series of body and side chain modified analogues of chenodeoxycholic acid. *J Med Chem* 2004; 47: 4559-69.
52. Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2015; 148: 751-61.
53. Pols TW, Noriega LG, Nomura M, et al. The bile acid membrane receptor TGR5: A valuable metabolic target. *Dig Dis* 2011; 29: 37-44.
54. Pellicciari R, Sato H, Gioiello A, et al. Nongenomic actions of bile acids. Synthesis and preliminary characterization of 23- and 6,23-alkylsubstituted bile acid derivatives as selective modulators for the G-protein coupled receptor TGR5. *J Med Chem* 2007; 50: 4265-8.
55. Kida T, Tsubosaka Y, Hori M, et al. Bile acid receptor TGR5 agonism induces NO production and reduces monocyte adhesion in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 1663-9.
56. Steinert RE, Peterli R, Keller S, et al. Bile acids and gut peptide secretion after bariatric surgery: A 1-year prospective randomized pilot trial. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: E660-8.

PRACA POGLĄDOWA

Stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) u osób z prawidłową masą ciała

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in lean subjects

Krzysztof Tomasiewicz

Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ADRES DO KORESPONDENCJI: Krzysztof Tomasiewicz, Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny, ul. Staszica 16, 20-081 Lublin, e-mail: krzysztof.tomasiewicz@umlub.pl

STRESZCZENIE

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) u osób z prawidłową masą ciała (*lean NAFLD*) często pozostaje nierozpoznana. Badania epidemiologiczne, wprawdzie nieliczne, sugerują, że problem ten może dotyczyć od kilku do kilkunastu procent osób z populacji ogólnej z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI). Patogeneza *lean NAFLD* wydaje się różnić od patogenyzy choroby występującej u osób otyłych, ale konsekwencje w postaci marskości, a także ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego są analogiczne. Wobec nielicznych badań trudno jednoznacznie ocenić specyfikę zaburzeń metabolicznych, a także ryzyko pozawątrobowe, skuteczność postępowania terapeutycznego, w tym zasadniczej dla leczenia NAFLD u osób otyłych redukcji masy ciała. Podkreśla się jej znaczenie u osób z otyłością wisceralną. Dalsze badania nad terapiami, w tym ukierunkowanymi na odrębności zaburzeń szlaków metabolicznych oraz uwarunkowania genetyczne, są niezbędne do ustalenia właściwego algorytmu postępowania.

SŁOWA KLUCZOWE: niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, NAFLD, NASH, prawidłowa masa ciała.

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in people with normal body weight often remains unrecognized. Epidemiological studies, albeit few in number, suggest that this problem may affect from several to more than a dozen percent of people in the general population with a normal body mass index (BMI). The pathogenesis of *lean NAFLD* seems to differ from the disease in obese people, but the consequences in the form of cirrhosis, as well as the risk of developing hepatocellular carcinoma are analogous. In view of the few studies, it is difficult to unequivocally assess the specificity of metabolic disorders, as well as extrahepatic risk, the effectiveness of therapeutic treatment, including the essential for the treatment of NAFLD in obese people, weight reduction. It is emphasized in people with visceral obesity. Further research on therapies, including metabolic disorders disturbed by their distinctness and genetic determinants, are necessary to determine the proper algorithm of management.

KEY WORDS: non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD, NASH, lean subjects.

WSTĘP I DEFINICJA

W opinii wielu ekspertów niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) jest najbardziej powszechnie występującą przyczyną przewlekłej choroby wątroby w skali globalnej. Spektrum NAFLD obejmuje niealkoholowe stłuszczenie wątroby (*non-alcoholic fatty liver* – NAFL) i niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH). Określenie zaawansowania stłuszczeniowej choroby wątroby ma

podstawowe znaczenie dla prognozowania i terapii. W NAFL stwierdza się obecność ponad 5% stłuszczonych komórek w wątrobie, przy czym nie dochodzi do uszkodzenia hepatocytów i zwyrodnienia balonowego. Te cechy spotyka się w NASH, gdzie dodatkowo występuje reakcja zapalna [1].

U chorych z NAFLD powszechnie występuje otyłość lub przynajmniej nadwaga. Często współistnieje ona, zwłaszcza w postaci otyłości brzusznej, z innymi wykładnikami zespołu metabolicznego (nadciśnieniem tętniczym, nieprawidłowymi stężeniami gluko-

zy, triglicerydów i frakcji HDL cholesterolu) [2]. Obecność nadmiernej masy ciała nie jest jednak warunkiem wystąpienia NAFLD. Coraz liczniejsze są obserwacje dotyczące stłuszczeniowej choroby wątroby u osób szczupłych, z prawidłową masą ciała (*lean NAFLD*). Co więcej, ten rodzaj choroby może istotnie różnić się od „zwykłego” NAFLD zarówno w zakresie klinicznym, jak i patofizjologii zmian chorobowych [3–5].

Dotychczas nie sformułowano powszechnie akceptowalnej definicji NAFLD u osób z prawidłową masą ciała, podobnie jak nie ma jednej, globalnie przydatnej granicy wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI) wyznaczającej otyłość i nadwagę. Uznaje się na przykład, że przy podobnym BMI Azjaci mają większą niż Europejczycy zawartość tłuszczu w organizmie, a ponadto inna jest jego dystrybucja. Jednocześnie występuje u nich podwyższone ryzyko nadciśnienia tętniczego oraz zwiększonych stężeń glukozy i triglicerydów. Proponowane dla mieszkańców Azji BMI 23–25 kg/m² dla nadwagi i > 25 kg/m² dla otyłości byłyby uznane w Europie, a zwłaszcza w Stanach Zjednoczonych, za prawidłowe [6–9]. Zatem definicja NAFLD u osób z prawidłową masą ciała obejmuje wystąpienie tej choroby u osób z BMI < 23 kg/m² dla populacji azjatyckiej i < 25 kg/m² dla przedstawicieli pozostałych ras. Czasami podaje się jeszcze granice dla osób z NAFLD bez otyłości – 25 kg/m² dla Azjatów i 30 kg/m² dla pozostałych [7].

EPIDEMIOLOGIA

Rzetelna ocena częstości występowania NAFLD jest nieodłącznie związana z zagadnieniem rozpoznania choroby. Ma to szczególne znaczenie w przypadku osób bez widocznych czynników ryzyka. Podejrzenie stłuszczenia wątroby u osób z otyłością jest uzasadnione, choć oczywiście nadmierna masa ciała nie oznacza stłuszczenia wątroby. W przypadku osób z prawidłową masą ciała dopiero wystąpienie objawów choroby wątroby lub innych zaburzeń metabolicznych może nasuwać podejrzenie NAFLD. Zatem niezwykle trudno jest ocenić rzeczywistą skalę problemu [10]. Wśród narzędzi diagnostycznych stosowanych do rozpoznania stłuszczenia wątroby należy wymienić badanie ultrasonograficzne (USG), tomografię komputerową (*computed tomography* – CT), rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging* – MRI) oraz spektroskopię rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance spectroscopy* – MRS), elastografię z opcją CAP [kontrolowany parametr tłumienia (*controlled attenuation parameter*)], biomarkery surowicze oraz biopsję wątroby [11]. Biopsja wątroby, pomimo że pozostaje złotym standardem w rozpoznawaniu NASH, z oczywistych przyczyn nie może służyć jako narzędzie stosowane

na szerszą skalę. Również badania obrazowe z zastosowaniem CT lub MRI nie mogą pełnić funkcji badań przesiewowych czy wstępnych do oceny stłuszczenia wątroby. Od kilku lat postulowana jest konieczność identyfikacji markera lub markerów serologicznych, które mogłyby pomóc w rozpoznaniu NAFLD/NASH, ale poza cytokeratyną 18 (CK-18), której wartość diagnostyczna też jest bardzo ograniczona, nie udało się wskazać takiej cząsteczki [12, 13]. Wobec powyższego najczęściej diagnoza lub podejrzenie stłuszczenia wątroby jest stawiane na podstawie wyniku badania USG.

Problem stłuszczenia wątroby u osób z prawidłową masą ciała nie jest nowy. Od co najmniej 20 lat obserwuje się występowanie tego zjawiska u istotnego odsetka badanych, choć dane liczbowe różnią się w analizach poszczególnych autorów. W przeprowadzonym pod koniec ubiegłego wieku we Włoszech badaniu Dionysos, z wykorzystaniem ultrasonografii, obraz stłuszczenia wątroby występował u 16,4% osób z prawidłowym BMI deklarujących niespożywanie alkoholu, podczas gdy w analogicznej populacji, ale z nadmierną masą ciała, stłuszczenie wątroby było obecne u 75,8% osób [14]. Spośród przeprowadzonych w ostatnich latach badań na uwagę zasługuje amerykański projekt *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III), w którym ponad 9,7% osób z prawidłową masą ciała wykazywało cechy NAFLD, przy czym po wydzieleniu grupy nastolatków (12–18 lat) 8% z nich miało cechy stłuszczenia wątroby przy prawidłowej masie ciała. Analiza grupy nastolatków wykazała, że w porównaniu z rówieśnikami bez NAFLD mieli wyższą aktywność aminotransferazy asparaginianowej i γ -glutamylotranspeptydazy oraz większe stężenie triglicerydów i mniejsze stężenie frakcji HDL cholesterolu [15]. Oczywiście dane te nie zaskakują, ale wskazują, że u tak młodych ludzi występują istotne zaburzenia metaboliczne i związane z tym ryzyko pozawątrobowe.

Rozbieżne dane na temat częstości występowania *lean NAFLD* pojawiają się w badaniach azjatyckich z przyjęciem podanych powyżej obniżonych kryteriów prawidłowego BMI. W prospektywnym badaniu hinduskim, obejmującym 1911 mieszkańców regionów wiejskich z BMI < 23 kg/m², NAFLD występowało u 5,1% osób [16]. Z kolei w badaniu koreańskim w populacji osób z analogicznym BMI odsetek ten wynosił aż 16% [11].

Przytoczone powyżej obserwacje na temat epidemiologii NAFLD u osób z prawidłową masą ciała w poszczególnych częściach świata mają ograniczenia typowe dla badań stłuszczeniowej choroby wątroby, tj. niedoskonałość metody diagnostycznej. Wydaje się, że badania ultrasonograficzne zaniżają rzeczywistą skalę problemu. Kolejnym zagadnieniem jest pytanie o czę-

stość występowania NASH w tej populacji pacjentów. Trudności z wykonaniem seryjnych badań histologicznych biopłatów wątroby utrudniają rzetelną ocenę tych problemów. W opublikowanym prawie 30 lat temu badaniu Wanless i wsp., na podstawie oceny badań autopsyjnych 351 zmarłych osób bez udokumentowanego nadużywania alkoholu, stwierdzili obecność cech NASH u 18,5% osób otyłych i 2,5% osób z prawidłową masą ciała [17]. Odmienne wyniki opublikowali kilka miesięcy temu badacze austriaccy. Badanie biopłatów pobranych od osób z NAFLD wykazało, że w grupie 466 pacjentów u 60 stwierdzono histologiczne cechy NASH, co stanowi 12,9%. Jednakże okazało się, że częstość NASH była najwyższa w grupie osób z BMI < 25 kg/m² – 18,9%, podczas gdy wśród osób otyłych i z nadwagą odpowiednio 17,3% i 8,3%. Niezależnymi predyktorami wystąpienia NASH w tej grupie okazały się zwiększone stężenie glukozy na czczo, INR i stosowanie suplementacji hormonami tarczycy [18].

Niezwykle cenne wydają się obserwacje badaczy szwedzkich opublikowane w 2017 r. Hagstrom i wsp. w analizie retrospektywnej największej ($n = 646$) i najdłużej obserwowanej (*follow-up* 19,3 roku) kohorty pacjentów z potwierdzonym w biopsji NAFLD stwierdzili obecność *lean* NAFLD u 19% osób. Jeszcze ważniejsze są wnioski sformułowane na podstawie porównania cech klinicznych i histologicznych pomiędzy pacjentami z prawidłową masą ciała oraz z nadwagą i otyłością. Po pierwsze pacjenci z BMI < 25 kg/m², pomimo mniej nasilonego włóknienia i lepszego profilu metabolicznego, mają istotnie wyższe ryzyko rozwoju zaawansowanej choroby wątroby niż osoby z wysokim BMI. Z analizy statystycznej wynika, że umieralność w grupie z prawidłową masą ciała była podobna u pacjentów z nadwagą, choć z drugiej strony przeżywalność (*survival rate*) była niższa u pacjentów z *lean* NAFLD. Zidentyfikowano kilka istotnych czynników zwiększających ryzyko zgonu u pacjentów z prawidłową masą ciała. Były to: starszy wiek, zaawansowanie włóknienia i nadciśnienie tętnicze. W analizowanej grupie histologiczne cechy NASH występowały u około połowy pacjentów, ale należy pamiętać, że do diagnostyki z zastosowaniem biopsji wątroby byli kierowani pacjenci wyselekcjonowani klinicznie, a więc nie odzwierciedla to sytuacji w populacji ogólnej [19].

CHARAKTERYSTYKA DEMOGRAFICZNA I KLINICZNA

W zgodnej opinii wielu ekspertów, prezentowanej również na ostatniej konferencji *European Association for the Study of the Liver* (EASL) w Wiedniu, *lean* NAFLD jest odmianą NAFLD, której towarzyszą podobne zaburzenia metaboliczne jak u osób z nadwagą

i otyłych, w tym tworzące zespół metaboliczny [20, 21]. W związku z powyższym ryzyko rozwoju cukrzycy, chorób serca czy wreszcie procesu nowotworowego jest znaczące, a zdaniem niektórych wyższe. Pacjenci często nie wykazują objawów chorobowych, a brak nadwagi lub otyłości sprawia, że nie szukają porady lekarskiej. Porównanie z analogiczną populacją ludzi zdrowych dowodzi, że mają wyższe wartości ciśnienia tętniczego, glikemii oraz dyslipidemię.

Analiza demograficzna większości badań wskazuje, że jest to choroba ludzi młodych z nieznaczną przewagą płci męskiej, chociaż w badaniach Younossi i wsp. stwierdzono dominację kobiet. Autorzy tej pracy dodatkowo wykazali, że do rozwoju NASH predysponuje pochodzenie latynoskie oraz obecność wykładników zespołu metabolicznego [22]. Petersen i wsp. zwrócili uwagę na ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego przy prawidłowym BMI u Hindusów [23].

PATOGENEZA

Jak wspomniano wyżej, u osób z prawidłową masą ciała ryzyko rozwoju ciężkiej choroby wątroby może być nawet wyższe (zdaniem niektórych autorów) niż u osób z nadwagą [1, 12, 13]. Ta istotna, choć zaskakująca obserwacja może być tłumaczona w różny sposób. Jednym z możliwych mechanizmów jest wpływ czynników genetycznych, w tym wariantów genów *PNPLA3*, *TM6SF2* (*transmembrane 6 superfamily 2*), *MBOAT7* (*membrane-bound O-acyltransferase domain-containing 7*) i innych związanych ze stłuszczeniem wątroby [6, 24]. Innym elementem patogenezy NAFLD w tej populacji jest nieprawidłowa dystrybucja tkanki tłuszczowej. Uważa się, że szczególną rolę może odgrywać otyłość trzewna. Jej znaczenie może być widoczne właśnie u osób z prawidłowym BMI, pomimo którego dochodzi do rozwoju NAFLD. Zatem otyłość trzewna, czasami obrazowo określana jako otyłość metaboliczna, mogłaby tłumaczyć stłuszczenie wątroby przy prawidłowej masie ciała [25, 26]. Ponieważ zaburzenia dystrybucji tkanki tłuszczowej najczęściej fenotypowo objawiają się zwiększeniem obwodu brzucha i szyi, te pomiary mogą być w badaniu fizykalnym traktowane jako surogat pomiaru otyłości trzewnej. Li i wsp. wykazali, że obwód szyi był niezależnym wskaźnikiem obecności NAFLD u pacjentów z prawidłowym BMI [27]. Niestety podstawowym problemem jest brak dostatecznych danych antropometrycznych na temat „prawidłowych” wartości obwodu szyi u każdej z płci dla różnych ras, co ma szczególne znaczenie w świetle obserwacji dotyczącej różnicy częstości występowania NAFLD u każdej z płci u przedstawicieli różnych ras. Równocześnie wielu autorów wskazuje, że zarówno obwód pasa, jak i grubość tkanki podskórnej brzucha

nie wykazują korelacji z ryzykiem rozwoju NAFLD, a w przypadku tego ostatniego parametru mówi się o możliwym ochronnym działaniu alternatywnych dla wątroby depozytów tłuszczu [25]. Być może lepszym wskaźnikiem otyłości trzewnej byłby wymiar strzałkowy (*sagittal abdominal diameter measurement*) [28].

Oczywiście, podobnie jak w przypadku NAFLD u osób z nadmiernym BMI istotną rolę mogą odgrywać czynniki środowiskowe. Dostępne są obserwacje, że osoby ze stłuszczeniem wątroby i prawidłową masą ciała spożywają większe ilości cukrów, zwłaszcza fruktozy, oraz produktów bogatych w cholesterol [29, 30]. Tłumaczyłoby to fakt, że nawet jeżeli nie są przekraczane normy kaloryczności posiłków, przez co nie dochodzi do wzrostu masy ciała, ich jakość może warunkować rozwój NAFLD. Metabolity cholesterolu, np. oksysterole, stanowią ligandy dla wątrobowego receptora X (LXRα), który z kolei pośredniczy w aktywacji białka SREBP1c (*sterole regulatory element binding protein 1c*), co ostatecznie zwiększa lipogenezę *de novo* i prowadzi do stłuszczenia wątroby [31]. Cholesterol zwiększa apoptozę hepatocytów i makrofagów oraz tworzenie wolnych rodników i peroksydację lipidów [32].

Wart podkreślenia jest związek insulinooporności (*insulin resistance* – IR) z rozwojem NAFLD [29, 33]. Wbrew powszechnym opiniom IR nie wykazuje zależności od BMI i dotyczy także pacjentów z prawidłową masą ciała oraz NAFLD, niezależnie od obecności innych metabolicznych czynników ryzyka. Rozbieżności dotyczące obecności lub braku IR u osób z *lean* NAFLD mogą być częściowo tłumaczone tym, że jej pomiar za pomocą *homeostasis model assessment-insulin resistance* (HOMA-IR) odzwierciedla jedynie insulinooporność wątrobową, natomiast nie wyklucza to występowania obwodowej IR [34].

O ile nie ma przekonujących dowodów na występowanie obwodowej insulinooporności u osób z NAFLD i prawidłową masą ciała, o tyle istnieją liczne prace na temat znaczenia dyslipidemii u takich pacjentów. Ocenia się, że w populacji ogólnej dyslipidemia może występować nawet u 10–37% [35]. W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia o znaczeniu tłuszczu wątrobowego dla rozwoju dyslipidemii i IR [36–38]. Zwłaszcza w przypadku tej ostatniej występuje zjawisko błędnego koła, ponieważ na skutek towarzyszącej IR hiperinsulinemii i hiperglikemii dochodzi do aktywacji SREBP – białka uczestniczącego w regulacji stężenia tłuszczów, a w konsekwencji do gromadzenia tkanki tłuszczowej w wątrobie [32]. Spośród frakcji lipidowych mierzalnych w surowicy krwi szczególną przydatność wykazują triglicerydy. Ich poziom, jak wskazują badania Kim i wsp., był istotnie powiązany z rozwojem NAFLD u osób z prawidłową masą ciała [39].

Kolejnymi czynnikami odgrywającymi rolę w rozwoju *lean* NAFLD są cytokiny i adipokiny. Makrofagi znajdujące się w tkance tłuszczowej stanowią istotne źródło cytokin. Porównanie stężeń czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF-α), interleukiny (IL)-1, IL-6, a także leptyny i adiponektyny u osób z prawidłową masą ciała i otyłych nie wykazało istotnych różnic. Przyjęto zatem, że ich aktywność prozapalna u osób z prawidłową masą ciała jest większa. Może tu mieć znaczenie lokalizacja adipocytów, zwłaszcza zwiększony odsetek „ważniejszych” dla rozwoju NAFLD adipocytów wisceralnych [40].

HISTOPATOLOGIA WĄTROBY

Dostępne w literaturze analizy badań histopatologicznych biopsji wątrobowych są często rozbieżne i bardzo trudno w sposób jednoznaczny określić specyfikę zmian w przebiegu NAFLD u osób z prawidłową masą ciała. Prace Kumara i wsp., Leunga i wsp. czy Honda i wsp. wykazały, że w porównaniu z osobami otyłymi pacjenci z prawidłową masą ciała mają mniej zaawansowane włóknienie oraz w mniejszym odsetku spełniają kryteria rozpoznania NASH; np. w pracy Kumara i wsp. 28% vs 38% [6, 12, 13]. Warto zauważyć, że wszystkie wymienione doniesienia dotyczyły Azjatów. Z kolei w badaniach szwedzkich czy austriackich, które wspomniano powyżej, różnice te już nie były istotne, a wręcz wykazano większe zaawansowanie zmian zapalnych (NASH) u osób z BMI < 25 kg/m² [19, 20].

POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE

Pomimo wyrażonych wcześniej wątpliwości w każdej populacji u pewnego, czasami dość znacznego, odsetka pacjentów z NAFLD i prawidłową masą ciała dochodzi do rozwoju zaawansowanego włóknienia, postępującego zapalenia wątroby i w konsekwencji zagrożenia marskością wątroby i jej powikłaniami oraz rakiem wątrobowokomórkowym (*hepatocellular carcinoma* – HCC) [41, 42]. Te spostrzeżenia powinny zmienić podejście do omawianego zagadnienia. Pacjenci z prawidłową masą ciała i NAFLD również wymagają postępowania terapeutycznego i bardzo uważnego monitorowania. Problemem pozostaje fakt, że możliwości terapii w NAFLD są bardzo ograniczone. Obecnie pomimo intensywnych badań klinicznych nie ma powszechnie zaakceptowanej farmakoterapii NAFLD. Jedną z ważniejszych metod leczenia jest zwiększenie aktywności fizycznej w połączeniu z dietą służącą redukcji masy ciała. Brakuje dowodów na skuteczność takiego postępowania u osób z prawidłową masą ciała. Prawdopodobnie jest ono szczególnie uzasadnione u osób z otyłością wisceralną (przy prawidłową

wym BMI). Jin i wsp. stwierdzili zmniejszenie stopnia zaawansowania choroby w kontrolnych biopsjach u 86% osób z *lean* NAFLD, które zmieniły styl życia i nawyki żywieniowe [43]. Chodzi tu przede wszystkim o ograniczenie spożycia pokarmów i napojów bogatych we fruktozę i cholesterol. Z drugiej strony zasadność takiego postępowania nie została udowodniona w kontrolowanym badaniu klinicznym. Brakuje także danych na temat skuteczności stosowanych w populacji pacjentów z NAFLD leków o potencjalnym działaniu, takich jak fibraty, kwas ursodezoksycholowy czy witamina E. W tej grupie szczególne nadzieje budzą terapie oddziałujące na szlaki metaboliczne ważne dla *lean* NAFLD oraz uwzględniające czynniki genetyczne patogenezy choroby.

Wobec zagrożenia poważnymi konsekwencjami NAFLD/NASH, ograniczonego wyboru terapii oraz licznych niedostatków wiedzy na temat rozwoju choroby u pacjentów z prawidłową masą ciała konieczne są dalsze badania. Dla klinicysty najważniejsze jest, że osoby z prawidłowym BMI mogą być zagrożone stłuszczeniową chorobą wątroby i wymagają postępowania diagnostycznego podobnego jak u pacjentów z otyłością i zespołem metabolicznym. Rozpoznanie choroby nawet przy braku farmakoterapii pozwala na wdrożenie właściwego postępowania ograniczającego jej negatywne skutki.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-85.
- Patel YA, Gifford EJ, Glass LM, et al. Risk factors for biopsy-proven advanced non-alcoholic fatty liver disease in the Veterans Health Administration. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 268-78.
- Feldman A, Eder SK, Felder TK, et al. Clinical and metabolic characterization of lean Caucasian subjects with non-alcoholic fatty liver. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 102-10.
- Kumar R, Mohan S. Non-alcoholic fatty liver disease in lean subjects: characteristics and implications. *J Clin Transl Hepatol* 2017; 5: 216-23.
- Kim HJ, Kim HJ, Lee KE, et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2169-75.
- Honda Y, Yoneda M, Kessoku T, et al. Characteristics of non-obese non-alcoholic fatty liver disease: Effect of genetic and environmental factors. *Hepatol Res* 2016; 46: 1011-8.
- WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004; 363: 157-63.
- Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, et al. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and ¹H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2011; 21: 87-97.
- Kwon YM, Oh SW, Hwang SS, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with components of metabolic syndrome according to body mass index in Korean adults. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1852-8.
- Wattacheril J, Sanyal AJ. Lean NAFLD: An underrecognized outlier. *Curr Hepatol Rep* 2016; 15: 134-9.
- Sinn DH, Gwak GY, Park HN, et al. Ultrasonographically detected non-alcoholic fatty liver disease is an independent predictor for identifying patients with insulin resistance in non-obese, non-diabetic middle-aged Asian adults. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 561-7.
- Leung JC, Loong TC, Wei JL, et al. Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients. *Hepatology* 2017; 65: 54-64.
- Kumar R, Rastogi A, Sharma MK, et al. Clinicopathological characteristics and metabolic profiles of non-alcoholic fatty liver disease in Indian patients with normal body mass index: Do they differ from obese or overweight non-alcoholic fatty liver disease? *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17: 665-71.
- Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 112-7.
- Wong RJ, Liu B, Bhuket T. Significant burden of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis in the US: A cross-sectional analysis of 2011–2014 National Health and Nutrition Examination Survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 974-80.
- Das K, Das K, Mukherjee PS, et al. Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 1593-602.
- Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-10.
- Denkmayr L, Feldman A, Stechemesser L, et al. Lean patients with non-alcoholic fatty liver disease have a severe histological phenotype similar to obese patients. *J Clin Med* 2018; 7: 562-74.
- Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: a long-term follow-up study. *Hepatol Commun* 2018; 2: 48-57.
- Weinberg E, Trinh HN, Firpi RJ, et al. Lean NAFLD patients have lower prevalence of cardiovascular, metabolic and severe liver disease compared to overweight or obese patients with NAFLD. *J Hepatol* 2019; 70: e-311-2.
- Tardelli M, Bruschi F, Claudel T, et al. Monoacylglycerol lipase deletion protects against obesity-induced hepatic steatosis via PPARγ regulation in adipose tissue and fatty acid malabsorption in the intestine. *J Hepatol* 2019; 7: e-548.
- Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 319-27.
- Petersen KE, Dufour S, Feng J, et al. Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 18273-7.
- Graziadei IW, Joseph JJ, Wiesner RH, et al. Increased risk of chronic liver failure in adults with heterozygous alpha1-antitrypsin deficiency. *Hepatology* 1998; 28: 1058-63.
- Machado MV, Cortez-Pinto H. No need for a large belly to have NASH. *J Hepatol* 2011; 54: 1090-3.

26. Ha Y, Seo N, Shim JH, et al. Intimate association of visceral obesity with non-alcoholic fatty liver disease in healthy Asians: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1666-72.
27. Li Q, Wang N, Han B, et al. Neck circumference as an independent indicator to non-alcoholic fatty liver disease in non-obese men. *Nutr Metab (Lond)* 2015; 12: 63.
28. Yim JY, Kim D, Lim SH, et al. Sagittal abdominal diameter is a strong anthropometric measure of visceral adipose tissue in the Asian general population. *Diabetes Care* 2010; 33: 2665-70.
29. Bajaj S, Nigam P, Luthra A, et al. A casecontrol study on insulin resistance, metabolic co-variables & prediction score in non-alcoholic fatty liver disease. *Indian J Med Res* 2009; 129: 285-92.
30. Assy N, Nasser G, Kamayse I, et al. Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 811-6.
31. Yasutake K, Nakamuta M, Shima Y, et al. Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: the significance of dietary cholesterol. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 471-7.
32. Nakamuta M, Fujino T, Yada R, et al. Impact of cholesterol metabolism and the LXRA α -SREBP-1c pathway on nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med* 2009; 23: 603-8.
33. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50: 1844-50.
34. Gastaldelli A, Harrison SA, Belfort-Aguilar R, et al. Importance of changes in adipose tissue insulin resistance to histological response during thiazolidinedione treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2009; 50: 1087-93.
35. Badoud F, Perreault M, Zulyniak MA, et al. Molecular insights into the role of white adipose tissue in metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese individuals. *FASEB J* 2015; 29: 748-58.
36. Maximos M, Bril F, Portillo Sanchez P, et al. The role of liver fat and insulin resistance as determinants of plasma aminotransferase elevation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2015; 61: 153-60.
37. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 15430-5.
38. Tessari P, Coracina A, Cosma A, et al. Hepatic lipid metabolism and nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 291-302.
39. Kim NH, Kim JH, Kim YJ, et al. Clinical and metabolic factors associated with development and regression of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese subjects. *Liver Int* 2014; 34: 604-11.
40. Bouloumié A, Curat CA, Sengenès C, et al. Role of macrophage tissue infiltration in metabolic diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 347-54.
41. Zheng W, McLerran DE, Rolland B, et al. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med* 2011; 364: 719-29.
42. Dela Cruz AC, Bugianesi E, George J, et al. Characteristics and long-term prognosis of lean patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2014; 146: S-909.
43. Jin YJ, Kim KM, Hwang S, et al. Exercise and diet modification in non-obese non-alcoholic fatty liver disease: analysis of biopsies of living liver donors. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1341-7.

PRACA POGLĄDOWA

Rak wątrobowokomórkowy w przebiegu niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby i niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby

Hepatocellular carcinoma in the course of non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease

Aleksandra Berkan-Kawińska, Anna Piekarska

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ADRES DO KORESPONDENCJI: Anna Piekarska, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź, e-mail: anna.piekarska@umed.lodz.pl

STRESZCZENIE

Rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) to najczęstszy pierwotny nowotwór wątroby. Dziewięćdziesiąt procent przypadków HCC ma znaną etiologię i na ogół jest to zakażenie wirusami hepatotropowymi. Według najnowszych prognoz do 2030 r. nawet połowa populacji będzie cierpieć z powodu otyłości, dlatego w etiopatogenezie HCC coraz większą rolę może odgrywać niealkoholowe stłuszczenie wątroby. Pacjenci z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) i HCC są starsi niż pacjenci zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) i HCC, częściej otyli i obciążeni licznymi chorobami współistniejącymi, w tym cukrzycą. Z drugiej strony zwykle mają zachowaną lepszą syntetyczną funkcję wątroby oraz niższą punktację w skali MELD i CTP. Należy jednak pamiętać, że do rozwoju HCC na podłożu niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH) może także dochodzić u pacjentów bez marskości wątroby. Choć guzy u pacjentów z NASH-HCC osiągają zwykle mniejsze rozmiary i są lepiej zróżnicowane niż HCV-HCC, rokowanie w obu grupach pacjentów jest podobne. Skuteczny screening w kierunku HCC u pacjentów z marskością o etiologii NASH stanowi wyzwanie, ponieważ w tej populacji, często obciążonej otyłością, wykonanie wiarygodnego badania ultrasonograficznego wątroby jest trudne, a stężenie α -fetoproteiny niemiernorodne.

SŁOWA KLUCZOWE: rak wątrobowokomórkowy, stłuszczeniowa choroba wątroby, stłuszczeniowe zapalenie wątroby.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver cancer. In ninety percent of the patients with hepatocellular carcinoma the etiology of the disease is known and, in most of the cases, is viral. According to recent predictions, nearly half of the world population will be suffering from obesity by 2030. For that reason non-alcoholic fatty liver disease may play a growing role in HCC epidemiology. Patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)-HCC tend to be older than patients with hepatitis C virus (HCV)-HCC, are more often obese and have concomitant diseases, such as diabetes. On the other hand, the synthetic liver function in NAFLD-HCC patients is better preserved and MELD/CTP scores are lower. However, it has to be noted that HCC in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) may develop without underlying cirrhosis. Although NASH-HCC is usually smaller and well differentiated comparing to HCV-HCC, the prognosis in both groups is similar. Efficient HCC screening in NASH cirrhosis poses a challenge, as performance of ultrasound in obese patients is difficult and alpha-fetoprotein level is no longer considered reliable.

KEY WORDS: hepatocellular carcinoma, fatty liver disease, steatohepatitis.

WSTĘP

Rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) stanowi ok. 90% przypadków nowotworów pierwotnych wątroby [1]. Według najnowszych donie-

sień jest szóstym najczęstszym nowotworem złośliwym i czwartą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych na świecie [2]. Rocznie rozpoznaje się ponad 800 000 nowych przypadków HCC

i podobna liczba pacjentów co roku umiera z powodu tego schorzenia [2]. Częstość występowania HCC ciągle się zwiększa i w ostatnich dekadach wzrosła kilkukrotnie – z 1,5 na 100 000 przypadków w latach 1976–1980 do 6,2 na 100 000 przypadków w roku 2011 [3]. Według wielu autorów ten trend ma się utrzymać co najmniej do 2030 r. [4]. Rak wątrobowokomórkowy występuje najpowszechniej w regionach geograficznych o endemicznej częstości zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV), czyli w regionach, gdzie dodatni antygen HBs jest stwierdzany u ponad 8% populacji, do których należą Afryka Subsaharyjska i Wschodnia Azja – prevalencja HCC przekracza tam 20 przypadków na 100 000 mieszkańców. Z kolei w krajach basenu Morza Śródziemnego częstość występowania HCC jest umiarkowanie wysoka (10–20 przypadków na 100 000 mieszkańców), a w Ameryce Północnej i Południowej względnie niska (< 5 przypadków na 100 000 mieszkańców) [5]. Rak wątrobowokomórkowy występuje znacznie częściej u mężczyzn niż u kobiet (stosunek chorych mężczyzn do kobiet wynosi 2,4) [6], a średni wiek w chwili rozpoznania i zgonu z powodu HCC wynosi odpowiednio 64 i 67 lat [7]. Rokowanie w HCC jest złe – mediana przeżycia wynosi 11 miesięcy, a 5 lat od rozpoznania choroby przeżywa średnio niecałe 18% pacjentów (w przypadku postaci zlokalizowanej nieco więcej, ok. 31%) [7–9].

Dziewięćdziesiąt procent przypadków raka wątrobowokomórkowego ma znaną etiologię i najczęściej jest to zakażenie wirusami hepatotropowymi – HBV, HCV oraz HDV. Do innych, niezakaźnych czynników predysponujących do rozwoju HCC zalicza się także marskość wątroby o innej etiologii, nadużywanie alkoholu, czynniki metaboliczne (cukrzyca, otyłość), palenie oraz zatrucie aflatoksynami [6]. Według najnowszych prognoz do 2030 r. nawet 40–50% populacji będzie cierpieć z powodu otyłości, a ponad 10% będzie spełniało kryteria rozpoznania otyłości patologicznej [10], dlatego w etiopatogenezie HCC coraz większą rolę może odgrywać niealkoholowe stłuszczenie wątroby.

RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY W NIEALKOHOLOWEJ STŁUSZCZENIOWEJ CHOROBY WĄTROBY I NIEALKOHOLOWYM STŁUSZCZENIOWYM ZAPALENIU WĄTROBY – SKALA PROBLEMU

Spektrum niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) jest bardzo szerokie: od „prostego” stłuszczenia z prawidłową funkcją wątroby do aktywnego zapalenia (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH) z następczym włóknieniem, marskością i HCC. Już teraz NAFLD to najczęstsza przewlekła choroba wątroby na świecie,

a jej częstość stale rośnie: w 2005 r. dotyczyła 15% populacji, a nieco ponad 10 lat później, w 2016 r., już 25,2% [11]. Uważa się, że u ok. jednej czwartej pacjentów z NAFLD w badaniu histopatologicznym wycinka wątroby stwierdza się towarzyszący stłuszczeniu znacznie nasilony stan zapalny i zwyrodnienie balonowate, spełniające kryteria rozpoznania NASH. Częstość NASH wśród pacjentów ze „zwykłym” stłuszczeniem może być jednak niedoszacowana z uwagi na znaczne trudności diagnostyczne – ustalenie rozpoznania NASH wymaga wykonania biopsji wątroby. O skali problemu, jakim jest stłuszczeniowa choroba wątroby, może świadczyć fakt, że NAFLD i NASH to obecnie drugie, po zakażeniu HCV, wskazanie do przeszczepu wątroby w Stanach Zjednoczonych i dynamika tego trendu stale wzrasta [12]. W latach 2002–2012 liczba przeszczepów wątroby z powodu HCC w przebiegu NASH zwiększyła się niemal czterokrotnie (do 13,5%). W tym samym okresie liczba przeszczepów z powodu HCV-HCC zwiększyła się jedynie dwa razy (49,9% wszystkich przeszczepów z powodu HCC) [13].

U podłoża NAFLD i NASH leży gromadzenie się tłuszczu w hepatocytach, które u części pacjentów wywołuje stan zapalny, włóknienie, marskość wątroby i karcynogenezę. W metaanalizie obejmującej 366 pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie stłuszczeniem wątroby progresję włóknienia obserwowano aż u 132 (36,1%) chorych [14]. Średnio progresja o jeden stopień włóknienia trwała u pacjentów z NAFLD 14 lat. U pacjentów z NASH postęp choroby był dwukrotnie szybszy. Co więcej, w badaniu wyodrębniono także podgrupę pacjentów z NAFLD, tzw. *rapid progressors*, szczególnie narażonych na rozwój powikłań, u których progresja włóknienia następowała znacznie dynamiczniej niż w pozostałej części badanej populacji. Była to stosunkowo nieduża grupa chorych (11/52, 21,2%), z wyjściowo niewielkim włóknieniem (stopień 0), u których dochodziło do szybkiej progresji włóknienia do zaawansowanego stadium (stopień 3 lub 4) w średnim czasie obserwacji wynoszącym zaledwie 5,9 roku.

Szacuje się, że do progresji włóknienia aż do marskości wątroby może dochodzić u ok. 3–15% chorych z NASH. Z kolei ryzyko rozwoju HCC u pacjentów z marskością wątroby na podłożu NASH wydaje się niższe niż w przypadku etiologii wirusowych, jednak jego dokładna wysokość jest bardzo trudna do ustalenia i w zależności od źródła waha się od 2,4% do 12,8% [15]. W prospektywnym japońskim badaniu trwającym 16 lat i obejmującym 68 pacjentów z marskością o etiologii NASH i 69 pacjentów z marskością w przebiegu zakażenia HCV 5-letnie ryzyko wystąpienia HCC w grupie NASH wyniosło 11,7% i było niższe niż u pacjentów z HCV (30,4%, $p = 0,185$) [16]. Niemniej gdy doszło już do rozwoju HCC, 5-letnie

przeżycie w obu grupach było bardzo zbliżone i wynosiło odpowiednio 75,2% i 73,8%. Zarówno u pacjentów z marskością NASH, jak i u chorych z marskością HCV to właśnie HCC był główną przyczyną zgonów (odpowiednio 47% i 68% chorych). Jeszcze wyższy odsetek HCC u pacjentów z NASH wskazali Alejandro i wsp. w badaniu obejmującym grupę 102 pacjentów z NASH i 283 pacjentów z HCV, którzy przebyli przeszczep wątroby – częstość występowania HCC u pacjentów z NASH wyniosła aż 16,7% [17].

CZYNNIKI PREDYSPONUJĄCE DO ROZWOJU RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO

Ponieważ na rozwój HCC narażona jest jedynie część pacjentów z NAFLD/NASH, wysiłki wielu badaczy skierowane są na identyfikację czynników (poza samą marskością wątroby), które zwiększają ryzyko karcynogenezy w tej niezbyt dobrze poznanej, a jednocześnie bardzo licznej populacji. W badaniach porównujących dane kliniczne pacjentów z NAFLD i HCC lub stłuszczeniem wątroby bez HCC starszy wiek, płeć męska, zaawansowane włóknienie wątroby oraz cukrzyca były czynnikami wyróżniającymi populację pacjentów z chorobą nowotworową [18, 19]. W japońskiej pracy Tokushige i wsp. wskazują, że także niższa aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) i wyższa aktywność γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP), uznawanej za marker stresu oksydacyjnego, mogą być czynnikami wskazującymi na wyższe ryzyko rozwoju raka w populacji pacjentów ze stłuszczeniem [18]. Podobne czynniki (wiek, zaawansowane włóknienie określone na podstawie wysokich wartości wskaźnika APRI oraz obecność cukrzycy) miały związek z rozwojem HCC w badaniu przeprowadzonym na bardzo licznej grupie ponad 6 tys. pacjentów z NAFLD rozpoznany na podstawie ultrasonografii [20]. O cukrzycy jako niezależnym czynniku ryzyka rozwoju HCC wspomina się także w badaniach poświęconych marskości o innych etiologiach. W obszernym przeglądzie systematycznym obejmującym 25 badań kohortowych wykazano, że pacjenci z cukrzycą mają dwukrotnie wyższe ryzyko rozwoju HCC i 1,56 razy wyższe ryzyko zgonu z powodu HCC w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy, a efekt ten był niezależny od innych czynników (spożycie alkoholu, zakażenia HCV/HBV, płeć) [21].

Za kolejny niezależny czynnik ryzyka rozwoju HCC została uznana sama otyłość, która jest często (choć nie zawsze) wpisana w obraz kliniczny NASH. Prospektywne, trwające 16 lat badanie, obejmujące ponad 900 000 dorosłych (404 576 mężczyzn i 495 477 kobiet), wykazało, że względne ryzyko wystąpienia HCC zwiększa się z 1,13 u pacjentów z BMI 25–29,9 kg/m²

do 4,52 u pacjentów z BMI 35–39,9 kg/m² [22]. Wśród mechanizmów, poprzez które otyłość promuje rozwój HCC, wymienia się inaktywację czynników hamujących szlak sygnałowy STAT-3. Jest to szlak, który nie tylko wspiera akumulację limfocytów T, indukuje stan zapalny i pośredniczy w przejściu NAFLD w NASH, lecz może także sprzyjać karcynogenezie niezależnie od progresji do NASH i jest nadaktywny u 60% pacjentów z HCC na podłożu zakażenia HCV/HBV lub alkoholowej choroby wątroby (*alcoholic liver disease* – ALD) [23].

W patogenezie HCC bez wątplenia biorą udział także czynniki genetyczne. Najlepiej przebadany jest polimorfizm genu *PNPLA3*, czyli genu zlokalizowanego na chromosomie 22 kodującego białko adiponutrynę. Polimorfizm dotyczy pojedynczego nukleotydu rs738409 i skutkuje substytucją izoleucyny przez metioninę. Największa ekspresja genu dla adiponutryny zachodzi w wątrobie i tkance tłuszczowej, a jej produkt bierze udział w lipolizie i hydrolizie triglicerydów. W przeglądzie systematycznym, obejmującym prawie 3000 pacjentów, Singal *et al.* wykazali, że polimorfizm *PNPLA3* był związany z podwyższonym ryzykiem rozwoju HCC u chorych z marskością na podłożu NASH lub alkoholową (OR = 1,67, 95% CI: 1,27–2,21), ale nie u pacjentów z marskością o innej etiologii (OR = 1,33, 95% CI: 0,96–1,82) [24]. Co więcej, badanie porównujące 100 pacjentów z NAFLD i HCC oraz z NAFLD bez HCC jednoznacznie pokazało, że polimorfizm *PNPLA3* wpływa na ryzyko rozwoju NAFLD z HCC nawet niezależnie od obecności marskości, a u pacjentów z NAFLD i allelem G HCC rozwijał się we wcześniejszym wieku [19].

Coraz częściej wśród mechanizmów przyczyniających się do rozwoju marskości i HCC u pacjentów z NASH wymienia się również zaburzenia składu flory jelitowej, jednak ich znaczenie nie zostało jeszcze do końca poznane [25, 26].

ODMIENNOŚCI RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO NA PODŁOŻU STŁUSZCZENIA WĄTROBY W PORÓWNANIU Z RAKIEM WĄTROBOWOKOMÓRKOWYM W PRZEBIEGU ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Najczęstszym typem histopatologicznym raka wątrobowokomórkowego rozwijającego się w przebiegu NASH, podobnie jak w przypadku HCV, jest rak beleczkowy (81,3%) [27]. Istnieją jednak pewne różnice morfologiczne i histopatologiczne w budowie samego guza, jak również w charakterystyce pacjentów z HCC na podłożu stłuszczenia oraz z HCC w przebiegu zaka-

żenia HCV. Ascha i wsp. przeprowadzili ocenę morfologiczną i histopatologiczną zmian o charakterze HCC u pacjentów po przeszczepie wątroby ($n = 50$) i wykazali, że guzy u pacjentów zakażonych HCV w porównaniu z chorymi z NASH charakteryzują się większą średnicą (średnica największego guzka wyniosła odpowiednio 3,0 cm w porównaniu z 2,2 cm, $p = 0,032$), nie stwierdzili natomiast istotnych różnic w liczbie zmian ogniskowych ani w obecności lub braku nacieku mikrokroczka [28]. Podobnie Reddy i wsp. wykazali, że choć guzy u pacjentów z HCV/ALD i NASH nie różniły się obecnością lub brakiem zmian satelitarnych, częstotścią mikro- lub makroinwazji naczyniowej lub zajęciem węzłów chłonnych, u pacjentów z NASH występuje tendencja do mniejszych rozmiarów raka [29]. Ewentualne różnice w agresywności HCC na podłożu stłuszczenia i zakażenia HCV pozostają kwestią sporną, ponieważ niektóre badania wskazują, że przebieg kliniczny HCC na podłożu stłuszczenia może być łagodniejszy niż w HCV-HCC. Świadczą o tym chociażby wyniki pracy Alejandro i wsp., w której u pacjentów z HCV-HCC w porównaniu z chorymi na NASH-HCC istotnie częściej obserwowano niski stopień zróżnicowania nowotworu (4,7% vs 0%, $p < 0,001$) i zajęcie naczyń (23,4% vs 6,4%, $p = 0,002$) [17]. Dokładne wyjaśnienie różnic w budowie HCC na podłożu NASH w porównaniu z HCC o innych etiologiach wymaga dalszych, szczegółowych badań.

Badania porównujące pacjentów z HCC na podłożu NASH i pacjentów z HCV-HCC pokazują, że populacje te różnią się między sobą. Pacjenci z HCC rozwijającym się na podłożu marskości NASH są starsi niż chorzy z HCV-HCC. Yatsui i wsp. stwierdzili, że mediana wieku kobiet i mężczyzn z NASH-HCC była istotnie wyższa niż pacjentów z HCV-HCC i wynosiła 71 lat dla mężczyzn i 70 lat dla kobiet z NASH oraz 64 lata dla mężczyzn i 63 lata dla kobiet z marskością HCV [16]. Czynniki odróżniającymi pacjentów z NASH były także częściej występujące otyłość i cukrzyca, wyższe BMI (27,8 vs 24,0), niższe wyniki prób wątrobowych (ALT 55 IU/ml vs 82 IU/ml, AST 60 IU/ml vs 92 IU/ml) oraz wyższa aktywność GGTP (116 IU/ml vs 58 IU/ml). Podobnie Ascha i wsp. w kilkulatniej obserwacji (mediana 3,2 roku) obejmującej 195 pacjentów z marskością NASH i 315 z marskością HCV, nieróżniących się pod względem punktacji wg MELD (*Model for End stage Liver Disease*) i CTP (*Child-Turcotte-Pugh*) w momencie włączenia do badania, wykazali, że z rozwojem HCC u pacjentów z NASH niezależnie związany był starszy wiek ($p = 0,006$) i spożycie alkoholu ($p = 0,002$) [28]. Łącznie raka wątrobowokomórkowego rozpoznano u 25 ze 195 (12,8%) pacjentów z marskością NASH i 64 z 315 (20,3%) pacjentów z marskością HCV ($p = 0,03$). Także dzie-

sięcioletnia analiza ponad 200 pacjentów z HCC na podłożu NASH lub HCV/ALD wykazała, że w porównaniu z chorymi na HCC na podłożu HCV/ALD pacjenci z NASH-HCC byli starsi, mieli wyższe BMI oraz częściej rozpoznawano u nich cukrzycę, dyslipidemię i zespół metaboliczny [29]. Z kolei gorsza syntetyczna funkcja wątroby (oceniana na podstawie poziomu bilirubiny, albumin i INR), wodobrzusze, wyższy MELD oraz CTP są stwierdzane częściej u chorych z HCV/ALD [29, 30].

SZCZEGÓLNE WYZWANIA

Poza wymienionymi odmiennosiami w budowie guza oraz w charakterystyce pacjentów z HCC na podłożu NASH, opieka nad tą grupą chorych wiąże się z pewnymi szczególnymi sytuacjami klinicznymi, które wyróżniają pacjentów ze stłuszczeniem i mogą utrudniać właściwą diagnostykę zmian nowotworowych oraz screening w kierunku HCC.

Rak wątrobowokomórkowy bez towarzyszącej marskości

Dotychczas uważano, że w przeważającej liczbie przypadków warunkiem rozwoju raka wątrobowokomórkowego jest marskość wątroby. Dopuszczano możliwość rozwoju HCC u pacjentów bez marskości, szczególnie w przebiegu zakażeń wirusami hepatotropowymi, jednak były to sytuacje dość rzadkie. Okazuje się jednak, że u pacjentów z NASH ryzyko karcynogenezy w warunkach samego stłuszczeniowego zapalenia wątroby, bez towarzyszącej marskości, jest stosunkowo wysokie. Brytyjskie badanie prowadzone w latach 2000–2010 i obejmujące grupę 632 pacjentów z HCC wykazało, że w subpopulacji chorych z NAFLD-HCC aż 31 ze 136 (22,8%) pacjentów nie miało cech marskości wątroby (dla porównania w grupach HCC-ALD, HCC-AIH/PBC, HCC-HCV i HCC-HBV odsetki te wynosiły odpowiednio 0%, 0%, 3% i 17%) [9]. Na istotną skalę problemu wskazują także wyniki badania Mittala i wsp., którzy udowodnili, że z jednej strony u pacjentów z HCC bez marskości częściej występuje zespół metaboliczny i NAFLD, a z drugiej strony chorzy na NAFLD lub z zespołem metabolicznym mają ponad 5-krotnie wyższe ryzyko rozwoju HCC przy braku marskości w porównaniu z pacjentami zakażonymi HCV [31]. W innym badaniu cechy stłuszczeniowego zapalenia (stłuszczenie, zrazikowe nacieki zapalne i balonowato rozdęte hepatocyty) u chorych z NASH-HCC były, co nie dziwi, bardziej wyrażone niż u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym na podłożu HCV/ALD, ale co ciekawe, u większego odsetka pacjentów z NASH-HCC (28,9% vs 6,2%,

$p < 0,001$) nie stwierdzono cech zaawansowanego włóknienia i marskości mimo rozpoznania raka [29]. Mechanizmy rozwoju HCC u chorych z NASH bez marskości nie są poznane. Wśród wielu teorii wymienia się na przykład możliwość transformacji złośliwej gruczolaka wątrobowokomórkowego [32]. We francuskim badaniu oceniającym obrazy histopatologiczne HCC na podłożu zespołu metabolicznego i HCC w przebiegu przewlekłych chorób wątroby (*chronic liver disease* – CLD) aż 65,5% pacjentów z HCC i zespołem metabolicznym i tylko 26% pacjentów z HCC na podłożu CLD miało włóknienie F0–F2. Guzy rozwijające się bez towarzyszącej marskości były większe i dobrze zróżnicowane, co mogło częściowo wynikać z faktu, że pacjenci z marskością są ściślej poddawani screeningowi w kierunku HCC i zmiany ogniskowe są u nich wykrywane na wczesnym etapie. Obserwacja ta jest jednak o tyle zaskakująca, że powszechnie przyjmuje się, iż stopień zróżnicowania spada wraz ze wzrostem rozmiaru guza. Co więcej, u części chorych z zespołem metabolicznym HCC rozwinął się na podłożu istniejącego gruczolaka wątrobowokomórkowego i w żadnym z tych przypadków wątroba nie była marska, co potwierdza, że rozwój HCC w NASH może zachodzić w innym mechanizmie niż znana sekwencja włóknienie – marskość – HCC; takiej sytuacji nie stwierdzono w grupie chorych z CLD. Niestety, konsekwencją występowania HCC u pacjentów z NASH bez marskości jest mniejsza szansa na wykrycie nowotworu, ponieważ rutynowy screening onkologiczny jest przeprowadzany wyłącznie u pacjentów z marskością wątroby.

Burnt-out NASH

Określenie „burnt-out NASH” odnosi się do najbardziej zaawansowanego stadium marskości NASH, które obejmuje cechy zespołu metabolicznego bez klasycznych cech NASH w biopsji. Pacjenci z zaawansowanym włóknieniem wątroby nie mają typowych histopatologicznych cech NASH [33]. Wynika to m.in. z faktu, że w marskości wątroby zwiększa się stężenie adiponektyny, która prowadzi do redukcji stłuszczenia [34]. Coraz więcej autorów uważa, że opisywane do tej pory przypadki marskości kryptogennej to właśnie skrajnie zaawansowana postać NASH. Świadczą o tym badania, w których porównywano kliniczną, biologiczną i histopatologiczną charakterystykę pacjentów z HCC na podłożu marskości kryptogennej, ALD i wirusowych zapaleń wątroby (WZW) [35]. Okazało się, że pacjenci z kryptogenną marskością istotnie częściej byli otyli (50% vs odpowiednio 17% i 14%, $p < 0,05$), mieli cukrzycę (56% vs 17% i 11%, $p < 0,05$) oraz stłuszczenie widoczne w badaniu histopatologicznym

wycinka wątroby (89% przypadków marskości kryptogennej). Co więcej, stłuszczenie przekraczające 20% stwierdzono u aż 61% chorych z marskością kryptogenną i tylko odpowiednio u 17% i 19% pacjentów z ALD i WZW ($p < 0,05$). O tym, że marskość kryptogenna może być schyłkową postacią NASH, świadczy także fakt, iż u znacznej części pacjentów po przeszczepie wątroby z powodu kryptogennej marskości rozwijają się po przeszczepie cechy NAFLD/NASH. W badaniu Onga i wsp., będącym analizą danych pacjentów poddanych przeszczepowi wątroby od listopada 1984 do listopada 1998 r., u 25 pacjentów wykonano biopsję wątroby po przeszczepie, która wykazała cechy NAFLD aż u 13 z nich, z czego 8 chorych spełniało kryteria rozpoznania NASH [36]. U pacjentów z NASH stwierdzonym po ortotopowym przeszczepie wątroby włóknienie postępowało bardzo szybko. Ustalenie rzeczywistej etiologii marskości kryptogennej ma duże znaczenie, ponieważ uważa się, iż marskość kryptogenna może odpowiadać za znaczną część przypadków HCC. Najwyższy odsetek HCC u pacjentów z marskością kryptogenną odnotowali Ratzl i wsp., którzy oceniali przeżycie, częstość występowania HCC i powikłania niewydolności wątroby u pacjentów z kryptogenną marskością wątroby w porównaniu z chorymi z marskością o innej przyczynie. Raka wątrobowokomórkowego stwierdzono u aż 8 spośród 27 (27%) pacjentów z marskością kryptogenną i u 21% pacjentów z marskością HCV, co wg autorów może sugerować podobny potencjał karcynogeny obu etiologii [37].

Szczupły pacjent z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (*lean NAFLD*)

Pogląd, że NAFLD/NASH dotyczy wyłącznie pacjentów z nadwagą i otyłością, został obalony w licznych badaniach klinicznych, które udowodniły, że istnieje grupa pacjentów szczupłych morfologicznie ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$), ale „metabolicznie” otyłych – z cechami zespołu metabolicznego, upośledzoną odpowiedzią na insulinę, zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, dyslipidemią i stłuszczeniem wątroby [38]. Może to dotyczyć nawet 10–20% rasy białej. W badaniu Fracanzani i wsp. 430 pacjentów z potwierdzonym w biopsji NAFLD podzielono ze względu na obwód pasa: 133 osoby (31%) nie spełniały kryteriów otyłości brzusznej, a spośród tej grupy aż 55% pacjentów miało NASH, pomimo rzadszego występowania w tej grupie zespołu metabolicznego, nadciśnienia i cukrzycy oraz mniejszych odchyśleń w badaniach biochemicznych w porównaniu pacjentami otyłymi [39]. Co więcej, u aż 27,8% spośród szczupłych pacjentów stwierdzono włóknienie w stopniu powyżej F2. Powyższe obserwacje wskazują, że na

rozwój NASH i włóknienia wątroby, a w konsekwencji także HCC, mogą być narażeni także pacjenci o nietypowej, szczupłej budowie ciała.

Trudny screening

Amerykańskie Towarzystwo Badań Chorób Wątroby zaleca regularny screening w kierunku HCC u wszystkich pacjentów z marskością wątroby [40]. Podstawowym rekomendowanym badaniem przesiewowym jest badanie ultrasonograficzne (USG) wątroby wykonywane co pół roku. Niestety, ma ono ograniczone zastosowanie u pacjentów z NAFLD/NASH z uwagi na często występującą w tej populacji otyłość brzuszna. Nadmiar tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej przyczynia się do wyższego odsetka nieudanych badań USG wątroby, a stłuszczenie wątroby utrudnia uwidocznienie zmian ogniskowych mięszu. Co więcej, niewielka świadomość lekarzy co do ryzyka rozwoju HCC w tej populacji powoduje, że u pacjentów z NAFLD/NASH rzadko regularnie są wykonywane badania w kierunku HCC i zmiany ogniskowe częściej są u nich wykrywane przypadkowo niż w ramach zaplanowanych badań przesiewowych [9]. Dowodzą tego wyniki badania Mittala i wsp. przeprowadzonego w grupie 1500 pacjentów z HCC, które pokazały, że znacznie więcej pacjentów z NAFLD-HCC (56,7%) niż pacjentów z HCC na tle marskości alkoholowej (40,2%, $p < 0,01$) i pacjentów z HCV-HCC (13,3%, $p < 0,01$) nie miało wykonywanego screeningu w kierunku HCC w ciągu 3 lat poprzedzających rozpoznanie raka [41].

Co więcej, w tym samym badaniu zaobserwowano, że u istotnie wyższego odsetka pacjentów z NAFLD-HCC w porównaniu z pacjentami z HCV-HCC i HCC na tle marskości alkoholowej stężenie AFP nie przekraczało 20 ng/ml w ciągu 6 miesięcy poprzedzających rozpoznanie raka. Podobne obserwacje poczynili Ascha i wsp. [28] oraz Hernandez-Alejandro i wsp. [17]. Wydaje się więc, że przydatność AFP jako markera nowotworowego może mieć ograniczone zastosowanie w diagnostyce HCC u chorych z NASH. Być może lepszym parametrem jest stężenie des-gamma-karboksy-protrombiny, które, co także udowodniono, częściej niż AFP ulega zwiększeniu u chorych z HCC na podłożu NASH [18].

ROKOWANIE

Odmienny profil morfologiczny i nieco inna charakterystyka pacjentów z NASH-HCC wydają się nie wpływać na rokowanie, które wg licznych doniesień jest zbliżone do rokowania w HCC o innych etiologiach. W badaniach porównujących przeżywalność pacjentów z NASH-HCC i HCV-HCC nie stwierdza

się istotnych różnic pomiędzy obiema grupami [9, 16, 17]. Według japońskich danych całkowite 5-letnie przeżycie u pacjentów z NASH-HCC wynosi 55,2–75,2% (w porównaniu z 50,6–73,8% u chorych z HCV-HCC) [16, 27]. Co więcej, choć pacjenci z HCV/ALD częściej są kwalifikowani do transplantacji wątroby niż pacjenci z NASH, przeżycie po przeszczepie i innych procedurach terapeutycznych jest lepsze u pacjentów z NASH-HCC [29]. Różnica ta może wynikać z omówionej wcześniej, lepiej zachowanej funkcji syntetycznej wątroby u pacjentów z HCC na podłożu stłuszczenia. Niemniej wg niektórych autorów ryzyko wznowy u pacjentów z NASH-HCC jest nadal wysokie i może przekraczać nawet 80%, a czynnikami ryzyka nawrotu są wielkość guza pierwotnego i stopień zaawansowania włóknienia wątroby [27].

PODSUMOWANIE

Częstość występowania HCC u pacjentów z NAFLD jest dość niska, jednak z uwagi na wysoką (i stale wzrastającą) prevalencję stłuszczeniowej choroby wątroby w populacji problem HCC u pacjentów z NAFLD/NASH może narastać i w przyszłości mogą się one stać dominującą etiologią HCC. Co więcej, wiele przypadków HCC rozpoznawanych w przebiegu tzw. kryptogennej marskości wątroby może być w rzeczywistości powikłaniem skrajnie zaawansowanej postaci NASH. Pacjenci z HCC na podłożu stłuszczenia są na ogół starsi (powyżej 70. roku życia), otyli i obciążeni licznymi chorobami współistniejącymi, w tym cukrzycą. Należy jednak pamiętać, że HCC może się rozwinąć także u pacjentów szczupłych lub pacjentów bez marskości wątroby. Choć HCC w przebiegu NASH osiąga zwykle mniejsze rozmiary i jest lepiej zróżnicowany niż HCC na tle HCV, rokowanie w obu grupach jest podobne. Skuteczny screening w kierunku HCC u pacjentów z marskością o etiologii NASH może stanowić wyzwanie, ponieważ w tej populacji, często obciążonej otyłością, wykonanie wiarygodnego badania USG wątroby jest trudne. Ponadto u chorych z NASH przydatność oznaczania AFP wydaje się ograniczona i niektóre doniesienia sugerują, że być może ta grupa pacjentów będzie odnosiła większą korzyść z oceny poziomu des-gamma-karboksy-protrombiny.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorki deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557-76.

2. Tomi Akinyemiju, Semaw Abera, Muktar Ahmed, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level. Results from the Global Burden of Disease Study 2015 Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1683-91.
3. Njei B, Rotman Y, Ditah I, Lim JK. Emerging trends in hepatocellular carcinoma incidence and mortality. *Hepatology* 2015; 61: 191-9.
4. Petrick JL, Kelly SP, Altekruse SF, et al. Future of hepatocellular carcinoma incidence in the united states forecast through 2030. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1787-94.
5. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47 Suppl: S2-6.
6. Ghouri Y, Mian I, Rowe JH. Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *J Carcinog* 2017; 16: 1.
7. SEER Cancer Statistics Factsheets: Liver and Intrahepatic Bile Duct Cancer. National Cancer Institute. 2014. [Last accessed on 2017 Apr]. Available from: <http://www.seer.cancer.gov/stat-facts/html/livibd.html>
8. Gretten TF, Papendorf F, Bleck JS, et al. Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients. *Br J Cancer* 2005; 92: 1862-8.
9. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014; 60: 110-7.
10. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *Am J Prev Med* 2012; 42: 563-70.
11. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84.
12. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; 148: 547-55.
13. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology* 2014; 59: 2188-95.
14. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in non-alcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 643-54.
15. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1342-1359.
16. 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.
17. Hernandez-Alejandro R, Croome KP, Drage M, et al. A comparison of survival and pathologic features of non-alcoholic steatohepatitis and hepatitis C virus patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4145-9.
18. Tokushige K, Hashimoto E, Kodama K. Hepatocarcinogenesis in non-alcoholic fatty liver disease in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 4: 88-92.
19. Liu YL, Patman GL, Leathart JB, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014; 61: 75-81.
20. Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, et al. Large-scale long-term follow-up study of Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease for the onset of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 253-61.
21. 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.
22. Calle E, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun, MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-38.
23. Grohmann M, Wiede F, Dodd GT, et al. Obesity drives STAT-1-dependent NASH and STAT-3-dependent HCC. *Cell* 2018; 175: 1289-1306.
24. Singal AG, Manjunath H, Yopp AC, et al. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 325-34.
25. Brandi G, De Lorenzo S, Candela M, et al. Microbiota, NASH, HCC and the potential role of probiotics. *Carcinogenesis* 2017; 38: 231-40.
26. Borrelli A, Bonelli P, Tuccillo FM, et al. Role of gut microbiota and oxidative stress in the progression of non-alcoholic fatty liver disease to hepatocarcinoma: Current and innovative therapeutic approaches. *Redox Biol* 2018; 15: 467-79.
27. Tokushige K, Hashimoto E, Yatsuji S, et al. Prospective study of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic steatohepatitis in comparison with hepatocellular carcinoma caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2010; 45: 960-7.
28. 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.
29. Reddy SK, Steel JL, Chen HW, et al. Outcomes of curative treatment for hepatocellular cancer in nonalcoholic steatohepatitis versus hepatitis C and alcoholic liver disease. *Hepatology* 2012; 55: 1809-19.
30. Weinmann A, Alt Y, Koch S, et al. Treatment and survival of non-alcoholic steatohepatitis associated hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2015; 15: 210.
31. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in United States veterans is associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 124-31.
32. 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.
33. Yoshioka Y, Hashimoto E, Yatsuji S, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and burnt-out NASH. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1215-8.
34. van der Poorten D, Samer CF, Ramezani-Moghadam M, et al. Hepatic fat loss in advanced nonalcoholic steatohepatitis: are alterations in serum adiponectin the cause? *Hepatology* 2013; 57: 2180-8.
35. Regimbeau JM, Colombat M, Mognot P, et al. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10 (2 Suppl 1): S69-73.
36. Ong J, Younossi ZM, Reddy V, et al. Cryptogenic cirrhosis and posttransplantation nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl* 2001; 7: 797-801.

37. Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35: 1485-93.
38. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 11-20.
39. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al. Risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease and low visceral adiposity. *J Hepatol* 2011; 54: 1244-1249.
40. https://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/HCC%20Guideline%202018.pdf
41. Mittal S, Sada YH, El-Serag HB, et al. Temporal trends of non-alkoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma in the veteran affairs population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 594-601.

PRACA POGLĄDOWA

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby – co jeść?

Non-alcoholic fatty liver disease – what to eat?

Brygida Adamek

Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

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

STRESZCZENIE

Sposób odżywiania jako element stylu życia jest czynnikiem środowiskowym wpływającym na ryzyko rozwoju niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) i jej ogólnoustrojowych następstw. Wobec braku adekwatnych metod farmakoterapii modyfikacja stylu życia jest rekomendowana zarówno jako postępowanie terapeutyczne, jak i metoda profilaktyki. Pozytywny wpływ na przebieg NAFLD i rokowanie mają diety, które wspomagają normalizację zaburzeń metabolicznych. Rozwiązaniem wydaje się stosowanie diety śródziemnomorskiej lub zasad zdrowego odżywiania w połączeniu z odpowiednią aktywnością fizyczną. Taka modyfikacja powinna stać się nowym stylem życia.

SŁOWA KLUCZOWE: niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, interwencja żywieniowa, dieta śródziemnomorska.

ABSTRACT

Nutrition as a lifestyle component is an environmental factor affecting the risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its systemic consequences. In the face of the lack of adequate pharmacotherapy, the lifestyle intervention is recommended both in therapy and prevention. Positive impact on the course and prognosis of NAFLD have these diets, which help in normalization the metabolic disturbances. The solution seems to be the Mediterranean diet or healthy diet combined with suitable physical activity. This modification should become the new lifestyle.

KEY WORDS: non-alcoholic fatty liver disease, dietary intervention, Mediterranean diet.

WSTĘP

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) jest najczęstszą przewlekłą chorobą wątroby. Według szacunków dotyka 20–45% populacji różnych krajów świata [1, 2]. Znaczenie tego problemu w skali globalnej rośnie proporcjonalnie do rozwoju epidemii otyłości i cukrzycy typu 2 [3].

Definicja NAFLD obejmuje całe spektrum zmian patologicznych w wątrobie, obserwowanych u osób nienadużywających alkoholu: od prostego stłuszczenia poprzez złożony proces aktywnego uszkodzania hepatocytów w toku procesu zapalnego z następczym włóknieniem aż po rozwój marskości narządu i jej konsekwencji klinicznych, w tym zwiększonego ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego (*hepatocel-*

lular carcinoma – HCC) [4, 5]. U większości pacjentów NAFLD współistnieje z otyłością, zarówno brzuszna, jak i zbyt wysokim wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI), oraz zaburzeniami metabolicznymi w postaci dyslipidemii czy cukrzycy typu 2. Skutki tych zaburzeń dotyczą wielu tkanek i narządów, a NAFLD jest postrzegana jako wątrobowa manifestacja ektopowej akumulacji związków tłuszczowych indukowanej insulinoopornością. Co więcej, oznacza współistnienie gromadzenia związków tłuszczowych w obszarze trzewnym, mięśniach, okołosercowo i wokół naczyń krwionośnych [6]. Pociąga to za sobą nieuchronnie wzrost ryzyka rozwoju miażdżycy i chorób układu krążenia [7–9]. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby jest obserwowana również u pacjentów bez otyłości, gdzie współwystępującymi niezależnymi

zmiennymi są młodszy wiek, płeć żeńska oraz mniejsze prawdopodobieństwo rozwoju hipercholesterolemii i insulinooporności (*insulin resistance* – IR) [10].

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby jest ściśle powiązana z opornością na insulinę oraz pozostałymi składowymi zespołu metabolicznego: nieprawidłowymi stężeniami glukozy na czczo lub cukrzycą typu 2, hipertriglicerydemią, małym stężeniem cholesterolu związanego z lipoproteinami o wysokiej gęstości (*high-density lipoproteins* – HDL), zwiększonym obwodem w talii i podwyższonym ciśnieniem tętniczym. W tym przypadku IR dotyczy nie tylko komórek wątroby, lecz także tkanki tłuszczowej i mięśniowej. Obecność składowych zespołu metabolicznego koreluje z zawartością związków tłuszczowych w wątrobie, niezależnie od BMI [11, 12]. Równocześnie progresja choroby wątroby pozostaje w związku z pogłębianiem się zaburzeń metabolicznych [12–14].

Dane epidemiologiczne sugerują ścisły związek NAFLD ze stylem życia przyczyniającym się do rozwoju zaburzeń metabolicznych. Na tej podstawie zalecenie modyfikacji stylu życia, przede wszystkim zmiana sposobu odżywiania i zwiększenie aktywności fizycznej, traktowane jest jako obowiązkowy element postępowania terapeutycznego [7, 15]. Wdrożenie zasad prawidłowego odżywiania przynosi korzyści metaboliczne pacjentom z nadwagą lub otyłością, daleko wykraczające poza efekty redukcji masy ciała, jak również osobom z prawidłową masą ciała i NAFLD [16].

Na poziomie tkankowym zasadniczym celem wdrażanych interwencji jest redukcja zawartości związków tłuszczowych w wątrobie. Do oceny uzyskanych efektów wykorzystuje się spektroskopię rezonansu magnetycznego. Z zastosowaniem tego narzędzia udokumentowano ok. 40-procentową redukcję zawartości związków tłuszczowych w wątrobie w wyniku albo stosowanych interwencji żywieniowych [17–19], albo łącznego stosowania diety i zwiększenia aktywności fizycznej [20–22]. Nasilenie pozytywnego efektu było proporcjonalne do intensywności zmian stylu życia i z reguły powiązane z redukcją wyjściowej masy ciała o 5–10% [7, 23]. Należy podkreślić, że w każdej z przytoczonych prac stosowano inny model interwencji żywieniowej, przez różnie długi czas i najczęściej w warunkach kontrolowanych. Zou i wsp. przeprowadzili metaanalizę badań dotyczących wpływu zmiany stylu życia na stan chorych z NAFLD. Samo stosowanie diety miało wpływ na normalizację aktywności aminotransferaz, włączenie aktywności fizycznej bardziej wspomagało redukcję IR i BMI, natomiast finalnie wykazano wyższość łącznego stosowania diety i ćwiczeń aerobowych [24]. Cytowana praca określa interwencje żywieniowe ogólnym terminem „dieta”,

bez doprecyzowania, na czym ona polegała w poszczególnych badaniach włączonych do metaanalizy.

Proponowane w badaniach modyfikacje sposobu odżywiania skupiają się m.in. na podaży węglowodanów jako źródła energii. Boden podsumował badania dotyczące efektów stosowanych diet zarówno z obniżoną lub niską zawartością węglowodanów (< 60 g/dobę), jak i wysoką (> 180 g/dobę) podażą tych makroskładników w posiłkach pod kątem ich wpływu na proces redukcji masy ciała oraz docelowo na ryzyko rozwoju IR i stłuszczenia wątroby. Na podstawie przytoczonych publikacji konkluduje, że osoby bez cukrzycy, których celem jest redukcja masy ciała, powinny przez dłuższy czas stosować dietę z niską zawartością węglowodanów. W innych przypadkach kluczową kwestią jest zmniejszenie liczby kalorii i równoważenie ich podejmowanym wydatkiem energetycznym [25]. Niemniej redukcja masy ciała i poprawa wskaźników metabolicznych, a w konsekwencji redukcja IR i ryzyka sercowo-naczyniowego były najbardziej powiązane z utrzymywaniem przez długi czas (lata) ograniczeń łącznej liczby przyjmowanych kalorii, natomiast nie miało znaczenia, czy był to model odżywiania z niską czy wysoką podażą węglowodanów [26]. Spadek lub normalizacja masy ciała u chorych z NAFLD wydają się kluczowe, prowadzą do poprawy funkcji wątroby i zwiększenia wrażliwości na insulinę w większym zakresie niż redukcja masy ciała u osób bez stłuszczenia wątroby i związanych z nim zaburzeń [27].

Kolejnym analizowanym aspektem odżywiania było spożycie owoców. Punktem wyjścia był postulat zwiększenia spożycia warzyw i owoców, ponieważ taki model odżywiania ujemnie koreluje z rozwojem chorób przebiegających z IR. Z drugiej strony obawy budziło spożycie owoców ze względu na zawartość fruktozy. Nie były one bezpodstawne. Opisano związek pomiędzy procesem włóknienia w wątrobie i spożywaniem fruktozy w słodzonych napojach. Udokumentowano również, że ich codzienne spożywanie przez zdrowe osoby w ciągu pół roku zwiększa zawartość związków tłuszczowych w wątrobie o nawet 140% [28, 29]. Co więcej, O’Sullivan i wsp. opisali wzrost prawdopodobieństwa rozwoju NAFLD w ciągu 3 lat u nastolatków z otyłością spożywających duże ilości fruktozy. Porównywalna ilość fruktozy spożywana przez rówieśników bez otyłości nie miała wpływu na ryzyko rozwoju NAFLD w tym samym przedziale czasu [30].

Według Xia i wsp. spożycie pomarańczy, owoców popularnych w wielu rejonach świata, koreluje dodatkowo z rozwojem NAFLD w grupie chińskich pacjentów [31]. Z kolei Tajima i wsp. przeanalizowali sposób odżywiania niemal 1000 mężczyzn i prawie 1500 kobiet w wieku 40–69 lat z NAFLD i bez innych schorzeń,

nie znajdując związku pomiędzy stłuszczeniem wątroby a spożywaniem owoców. Ponieważ badanie przeprowadzono w kohorcie japońskiej, wniosek o braku wskazań do ograniczania spożycia owoców w ramach profilaktyki NAFLD ograniczono do Japończyków [32]. Owoce są źródłem witaminy C, polecanej przede wszystkim ze względu na właściwości antyoksydacyjne [33]. Analizując związek jej przyjmowania ze źródeł naturalnych z ryzykiem NAFLD w populacji chińskiej liczącej niemal 3500 osób, Wei i wsp. wysunęli wniosek, że u osób w wieku średnim i starszych może zachodzić odwrotna zależność pomiędzy przyjmowaniem witaminy C jako składowej naturalnych produktów spożywczych a rozwojem NAFLD, szczególnie dla mężczyzn bez otyłości. Autorzy przyznają, że zagadnienie wymaga dalszych badań [34].

Dieta śródziemnomorska to sposób odżywiania opierający się na stosowaniu oliwy z oliwek, warzyw, owoców, nasion i orzechów, roślin strączkowych, pełnego ziarna, często ryb i owoców morza, niewielkiej ilości mięsa oraz umiarkowanej konsumpcji wina. Nie istnieje jeden uniwersalny model odżywiania, który można nazwać dietą śródziemnomorską – jest to raczej spożywanie posiłków proponowanych przez tradycyjne kuchnie Grecji, Krety, południowych rejonów Francji i Włoch, z wykorzystaniem wymienionych powyżej składników. Udokumentowano, że ten model żywieniowy wiąże się ze zmniejszeniem umieralności ogólnej i korzyściami w postaci zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego oraz ryzyka rozwoju nowotworów [35–37].

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby jako schorzenie wpisujące się w ogół zaburzeń metabolicznych związanych z ryzykiem sercowo-naczyniowym i skróceniem czasu przeżycia analizowana jest również w kontekście możliwości wykorzystania zalet diety śródziemnomorskiej. Kontogianni i wsp. przeanalizowali związek tego sposobu odżywiania ze stanem klinicznym u 58 pacjentów w niedługim czasie po rozpoznaniu u nich NAFLD i w równolicznej, dobranej grupie kontrolnej. Wyciągnięto wniosek, że stosowanie diety śródziemnomorskiej nie zmniejsza ryzyka wystąpienia NAFLD, ale ma związek z mniejszym zaawansowaniem choroby wątroby i mniejszą IR u pacjentów z już ustalonym rozpoznaniem [38]. Ostatnio Khalatbari-Soltani i wsp. porównali wyniki dwóch badań populacyjnych obejmujących kohortę brytyjską i szwajcarską, w których analizowano wpływ diety śródziemnomorskiej na stłuszczenie wątroby w krajach nieleżących w basenie Morza Śródziemnego. Wysznięto ostrożny wniosek, że promowanie tego modelu żywienia w ramach profilaktyki pierwotnej może obniżać ryzyko rozwoju stłuszczenia wątroby [39]. Properzi i wsp. porównali wpływ diety śródziem-

nomorskiej i diety z obniżoną zawartością tłuszczu na stłuszczenie wątroby. Weryfikacja efektów metodą spektroskopii rezonansu magnetycznego wykazała, że zawartość związków tłuszczowych w wątrobie ulegała redukcji w podobnym stopniu u chorych stosujących obydwie strategie żywieniowe, aczkolwiek stosujący dietę śródziemnomorską odnosili dodatkowe korzyści w postaci tendencji do normalizacji stężeń cholesterolu, triglicerydów i hemoglobiny glikowanej [40]. Z kolei Li i wsp. w prospektywnym badaniu, które objęło niemal 500 000 osób, ocenili związek pomiędzy stosowaniem tzw. zdrowej diety (zasad prawidłowego odżywiania opracowanych dla populacji Stanów Zjednoczonych) oraz diety śródziemnomorskiej a wystąpieniem HCC i zgonu z powodu przewlekłej choroby wątroby. Obydwa modele żywieniowe, o ile były konsekwentnie stosowane, wiązały się z mniejszym ryzykiem rozwoju HCC i zgonu w przebiegu przewlekłej choroby wątroby [41]. Tym samym udokumentowano, że nie tyle subtelne odmienności jadłospisu, ile konsekwentne utrzymywanie właściwych nawyków żywieniowych jest kluczowe. W badaniu przeprowadzonym przez Larson-Meyer i wsp. protokół postępowania zakładał, że po osiągnięciu zakładanej redukcji masy ciała za pomocą diety i zwiększonej aktywności fizycznej celem długofalowym jest utrzymanie uzyskanych rezultatów [42]. Na ile reżim będzie utrzymywany przez pacjenta przez resztę życia, pozostaje kwestią otwartą.

PODSUMOWANIE

Modyfikacja stylu życia jako podstawowe zalecenie dla pacjentów z NAFLD jest podejściem powszechnie akceptowanym. Interwencja żywieniowa powinna co do założeń opierać się na sposobie odżywiania określanym jako dieta śródziemnomorska lub zasady zdrowego odżywiania. W przypadku chorób współistniejących, np. cukrzycy typu 2, choroby niedokrwiennej serca lub zaburzeń gospodarki lipidowej, zasadne mogą być indywidualne modyfikacje jadłospisu. Kluczowe cele takiego postępowania to połączenie modyfikacji sposobu odżywiania z optymalną aktywnością fizyczną, uzyskanie co najmniej kilkuprocentowej redukcji masy ciała, a przede wszystkim utrwalenie nowych nawyków jako obowiązujący styl życia przez kolejne lata. Wyzwaniem dla lekarza pozostaje przełożenie tych reguł na szczegółowe zalecenia dla każdego pacjenta, a następnie przekonanie go, że jest to optymalny sposób postępowania.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA* 2015; 313: 2263-73.
- Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, et al. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010; 28: 155-61.
- Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – a global public health perspective. *J Hepatol* 2019; 70: 531-44.
- Wong SW, Ting YW, Chan WK. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma and its implications. *JGH Open* 2018; 2: 235-41.
- Bedossa P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2017; 37: 85-9.
- Lee YH, Cho Y, Lee BW, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in diabetes. Part I: Epidemiology and diagnosis. *Diabetes Metab J* 2019; 43: 31-45.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005-23.
- Zheng R, Du Z, Wang M, et al. A longitudinal epidemiological study on the triglyceride and glucose index and the incident nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis* 2018; 17: 262.
- Wójcik-Cichy K, Piekarska A. Wpływ niealkoholowej choroby stłuszczeniowej wątroby na ryzyko rozwoju miażdżycy i chorób układu krążenia. *Hepatologia* 2017; 17: 13-7.
- Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine* 2012; 91: 319-27.
- Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013; 5: 1544-60.
- McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015; 62: 1148-55.
- Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol* 2013; 59: 550-6.
- Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 181-90.
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-402.
- Zelber-Sagi S, Ratzin V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3377-89.
- Tiikkainen M, Bergholm R, Vehkavaara S, et al. Effects of identical weight loss on body composition and features of insulin resistance in obese women with high and low liver fat content. *Diabetes* 2003; 52: 701-7.
- Westerbacka J, Lammi K, Hakkinen AM, et al. Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2804-9.
- Petersen KF, Dufour S, Befroy D, et al. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 603-8.
- Tamura Y, Tanaka Y, Sato F, et al. Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3191-6.
- Thomas EL, Brynes AE, Hamilton G, et al. Effect of nutritional counselling on hepatic, muscle and adipose tissue fat content and distribution in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5813-9.
- Thamer C, Machann J, Stefan N, et al. High visceral fat mass and high liver fat are associated with resistance to lifestyle intervention. *Obesity* 2007; 15: 531-8.
- Hickman I. Impact of lifestyle on NASH (inclusive of HCC). EASL postgraduate course. Metabolic liver disease. Vienna 2015; 87-92.
- Zou TT, Zhang C, Zhou YF, et al. Lifestyle interventions for patients with nonalcoholic fatty liver disease: a network meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 747-55.
- Boden G. High- or low-carbohydrate diets: which is better for weight loss, insulin resistance, and fatty livers? *Gastroenterology* 2009; 136: 1490-2.
- Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO. Long term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 6659-63.
- Schübel R, Nonnenmacher T, Sookthai D, et al. Similar weight loss induces greater improvements in insulin sensitivity and liver function among individuals with NAFLD compared to individuals without NAFLD. *Nutrients* 2019; 11: pii: E544.
- Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 1961-71.
- Maersk M, Belza A, Stodkilde-Jørgensen H, et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 283-9.
- O'Sullivan TA, Oddy WH, Bremner AP, et al. Lower fructose intake may help protect against development of nonalcoholic fatty liver in adolescents with obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 624-31.
- Xia Y, Lu Z, Lu M, et al. Raw orange intake is associated with higher prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in an adult population. *Nutrition* 2019; 60: 252-60.
- Tajima R, Kimura T, Enomoto A, et al. No association between fruits or vegetables and non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged men and women. *Nutrition* 2019; 61: 119-24.
- Buettner GR. The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, alpha-tocopherol, and ascorbate. *Arch Biochem Biophys* 1993; 300: 535-43.
- Wei J, Lei GH, Fu L, et al. Association between dietary vitamin C intake and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a cross-sectional study among middle-aged and older adults. *PLoS One* 2016; 11: e0147985.
- Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study. *BMJ* 2009; 338: b2337.
- Katz DL, Meller S. Can we say what diet is best for health? *Annu Rev Public Health* 2014; 35: 83-103.
- Dernini S, Berry EM, Serra-Majem L, et al. Med. Diet 4.0: the Mediterranean diet with four sustainable benefits. *Public Health Nutr* 2017; 20: 1322-30.
- Kontogianni MD, Tileli N, Margariti A, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr* 2014; 33: 678-83.
- Khalatbari-Soltani S, Imamura F, Brage S, et al. The association between adherence to the Mediterranean diet and hepatic

- steatosis: cross-sectional analysis of two independent studies, the UK Fenland Study and the Swiss CoLaus Study. *BMC Med* 2019; 17: 19.
40. Properzi C, O'Sullivan TA, Sherriff JL, et al. Ad Libitum Mediterranean and low-fat diets both significantly reduce hepatic steatosis: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2018; 68: 1741-54.
41. Li WQ, Park Y, McGlynn KA, et al. Index-based dietary patterns and risk of incident hepatocellular carcinoma and mortality from chronic liver disease in a prospective study. *Hepatology* 2014; 60: 588-97.
42. Larson-Meyer DE, Heilbronn LK, Redman LM, et al. Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, β -cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects. *Diabetes Care* 2006; 29: 1337-44.

PRACA POGLĄDOWA

Wpływ zabiegów bariatrycznych na przebieg niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby

Impact of bariatric surgery on nonalcoholic steatohepatitis

Paweł Ziemiański, Wojciech Lisik

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej,
Warszawski Uniwersytet Medyczny**ADRES DO KORESPONDENCJI:** Paweł Ziemiański, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa, e-mail: ziemniac@interia.pl**STRESZCZENIE**

Chirurgia metaboliczna (bariatryczna) stanowi obecnie najskuteczniejsze narzędzie w walce ze światową epidemią otyłości. Wpływ leczenia operacyjnego, a ściślej mówiąc – związanej z nim redukcji nadmiaru masy ciała, zyskał uznanie zarówno w zakresie profilaktyki, jak i leczenia powikłań otyłości. Autorzy na podstawie dostępnego piśmiennictwa oraz wyników badań własnych ocenili wpływ operacji bariatrycznych na przebieg niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby.

SŁOWA KLUCZOWE: chirurgia bariatryczna, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, choroba wątroby, otyłość.**ABSTRACT**

Bariatric surgery is currently the most effective tool against the global obesity epidemic. The impact of surgical treatment, or to be exact associated with it reducing of excess weight gained recognition both in the field of prophylaxis and treatment of obesity complications. Based on the available literature and the results of own studies, the authors assessed the impact of bariatric surgery on the course of nonalcoholic steatohepatitis.

KEY WORDS: bariatric surgery, non-alcoholic steatohepatitis, liver disease, obesity.**WSTĘP**

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD), będąca narządowym wykładnikiem zespołu metabolicznego, charakteryzuje się początkowo niemyym klinicznie, powolnym przebiegiem. Zmiany w wątrobie obejmujące izolowane stłuszczenie (IS) mogące ulegać progresji do postaci zapalnej choroby – niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH), odpowiedzialnego za postępujące uszkodzenie i włóknienie miększu [1].

Populacja osób z nadmierną masą ciała jest szczególnie narażona na wystąpienie NAFLD. W grupie tej ryzyko rozwoju NASH istotnie wzrasta przy wskaźniku masy ciała (*body mass index* – BMI) przekraczającym 30 kg/m² [2]. Częstość występowania NAFLD i NASH w populacji pacjentów poddanych chirurgicznemu leczeniu otyłości wynosi odpowiednio 86% i 37% [3]. W badaniu Lisika i wsp. przeprowadzonym

w grupie 144 otyłych pacjentów NAFLD rozpoznano u 72%, a NASH u 44% [4]. Obecnie jedynie biopsja pozwala na rozpoznanie NASH. Jako że metody nieinwazyjne mają ograniczone zastosowanie w diagnostyce oraz monitorowaniu przebiegu choroby, bezpieczne śledzenie ewentualnej ewolucji zmian jest praktycznie niemożliwe. Kluczowe wydaje się pytanie, czy po uzyskaniu pożądanego efektu terapeutycznego dochodzi do poprawy, pogorszenia obrazu histopatologicznego, czy też zmiany jakościowe, jakie dokonują się w obrębie wątroby, są nieodwracalne.

TECHNIKI WYŁĄCZAJĄCE

Początkowo doniesienia dotyczące wpływu gwałtownej redukcji nadmiaru masy ciała w wyniku interwencji chirurgicznej były niepokojące. W 1963 r. Payne i wsp. przedstawili wyniki leczenia 9 pacjentów. Biopsje wątroby były pobierane w trakcie zabiegów wyłączenia jelita cienkiego oraz po roku podczas przy-

wracania anatomicznej ciągłości przewodu pokarmowego. W wyjściowej biopsji stłuszczenie o lekkim lub średnim stopniu nasilenia występowało u 6 pacjentów, podczas gdy badanie kontrolne wykazało stłuszczenie w stopniu średnim lub ciężkim we wszystkich przypadkach [5]. Takie same wnioski płyną z analogicznego badania w grupie 11 pacjentów przeprowadzonego przez Shibata i wsp. [6]. Pierwotna technika operacyjna zakładała rozłączenie jelita czczego ok. 35 cm od więzadła Treitza i zespolenie w połowie długości poprzecznicy. W kolejnych latach została ona zmodyfikowana, tak że 30–35-centymetrowy odcinek jelita czczego zespalano z jelitem krętym w odległości ok. 10–15 cm od zastawki Bauchina. Mimo to pogorszenie obrazu histopatologicznego wątroby nadal utrzymywało się na wysokim poziomie. W badaniu Hockinga i wsp. w grupie 51 pacjentów kontrolna biopsja wykazała nasilenie stłuszczenia miększu u 34,6% chorych, z czego aż u 10% stwierdzono cechy marskości wątroby [7]. Z uwagi na powyższe oraz liczne inne powikłania metaboliczne technika ta ostatecznie została zarzucona.

Dopiero radykalna zmiana postępowania operacyjnego dzięki wprowadzeniu w 1966 r. przez Edwarda Masona ominięcia żołądkowo-jelitowego (*Roux-en-Y gastric bypass* – RYGB) pozwoliła na istotne zmniejszenie liczby i nasilenia powikłań metabolicznych związanych ze zmianą anatomii przewodu pokarmowego [8].

Już pierwsze doniesienia z lat 90. były obiecujące. Silverman i wsp. przedstawili wyniki leczenia operacyjnego 91 otyłych pacjentów, u których wykonali RYGB. Kontrolna biopsja wykazała całkowite ustąpienie stłuszczenia u 19,7% oraz zmniejszenie stopnia nasilenia u 71,4% badanych. Włóknienie rozpoznawane u 13 pacjentów ustąpiło u 10, zmniejszyło nasilenie u 1 i pozostało niezmienione u 2 chorych [9]. Kolejni autorzy potwierdzają korzystny wpływ RYGB na przebieg NAFLD. Clark i wsp. w biopsji wykonanej po roku od operacji uzyskali ustąpienie stłuszczenia u 81,3% chorych oraz zmniejszenie stopnia nasilenia zapalenia u 33,3% badanych. Różnego stopnia włóknienie identyfikowane u 93,3% pacjentów ustąpiło u 1/3 z nich, a u pozostałych zmniejszyło nasilenie. U żadnego z badanych nie doszło do jego progresji [10]. Mattar i wsp. wśród 70 pacjentów uzyskali zmniejszenie stopnia stłuszczenia wątroby u 86% badanych. Zapalenie i włóknienie ustąpiło odpowiednio u 37% i 20% z nich [11].

TECHNIKI RESTRYKCYJNE

W latach 80. ubiegłego wieku równocześnie z modyfikowaniem zabiegów wyłączających rozwijano techniki restrykcyjne. Przez wiele lat dużą popularnością cieszyły się pionowa plastyka żołądka (*vertical*

banded gastroplasty – VBG) oraz opaskowanie żołądka (*gastric banding* – GB).

W światowym piśmiennictwie niewiele jest prac opisujących wpływ VBG na przebieg NAFLD. Stratosopoulos i wsp. ocenili wyniki biopsji pobranych od 51 osób, u których wykonano VBG. Ubytek nadmiaru masy ciała wyniósł 66%. W powyższej grupie wycofywanie się zmian zapalnych odnotowano u 86,2% badanych. Stopień nasilenia stłuszczenia oraz włóknienia zmniejszył się u 84,3% i 47% chorych [12]. Luyckx i wsp. również wskazują na istotne zmniejszenie nasilenia stłuszczenia. Jednak w grupie 69 pacjentów doszło do nasilenia zmian zapalnych u 11% badanych [13]. W jedynej dotąd polskiej publikacji Jaskiewicz i wsp. porównali biopsje wątroby pobrane w trakcie pionowej plastyki oraz po upływie 8 miesięcy od 9 otyłych pacjentów. Autorzy zwracają uwagę na zmniejszenie stopnia stłuszczenia. Nie odnoszą się jednak do wpływu ubytku masy ciała na włóknienie oraz zapalenie [14].

W badaniu przeprowadzonym przez autorów niniejszego opracowania w grupie 24 otyłych osób operowanych jedną z dwóch technik: VBG ($n = 19$) i RYGB ($n = 5$), NAFLD rozpoznano u 75% badanych. Izolowane stłuszczenie stwierdzono u 44,44% pacjentów, a u 55,56% niealkoholowe zapalenie wątroby. Prawidłowy obraz histopatologiczny wątroby stwierdzono jedynie u 8,33% badanych. Z kolei u 16,67% jedynym odstępstwem od normy była obecność włóknienia. W całej badanej grupie włóknienie stwierdzono u 79,8%. W grupie pacjentów z NAFLD włóknienie występowało u 72,2%. Po uwzględnieniu stopnia zaawansowania choroby stłuszczeniowej odsetek włóknienia w grupie osób z izolowanym stłuszczeniem wyniósł 71,4%, a w grupie z postacią zapalną choroby 80%. Kontrolna biopsja wątroby wykazała ustąpienie stanu zapalnego u wszystkich pacjentów, u których pierwotnie rozpoznano NASH. Dodatkowo odnotowano zmniejszenie nasilenia stłuszczenia u 88,9% badanych. Zmniejszenie stopnia włóknienia zaobserwowano w 41,2% (7/17) przypadków. Progresję stwierdzono u 33,3% (8/24) pacjentów, z czego u 4 problem nie był identyfikowany w biopsji „0”. U 23,5% (4/17) doszło do jego nasilenia. Z kolei u pozostałej części grupy, czyli 35,3% (6/17) badanych, nie odnotowano zmian w stopniu nasilenia włóknienia [15].

Niezadowalające długoterminowe efekty VBG spowodowały, że technika ta została praktycznie wyparta przez wprowadzoną w 1988 r. rękawową resekcję żołądka (*sleeve gastrectomy* – SG) [16]. Mimo że RYGB nadal traktowane jest jako złoty standard chirurgii bariatrycznej, to duże bezpieczeństwo i relatywnie krótka krzywa uczenia sprawiły, że z roku na rok coraz większą popularnością wśród chirurgów cieszy się właśnie rękawowa resekcja żołądka i jest to obecnie najczęściej

wykonywana procedura bariatryczna zarówno na świecie, jak i w Polsce [17].

Niestety podobnie jak w przypadku RYGB i VBG niewiele jest danych na temat dynamiki zmian w obrębie wątroby u pacjentów po przeprowadzeniu SG. Aldoheyan i wsp. dokonali wczesnej oceny zmian w obrazie histopatologicznym wątroby i opublikowali wyniki 27 par biopsji uzyskane po 3 miesiącach od operacji. Nasilenie zwyrodnienia balonowatego oraz zapalenia zmniejszyło się odpowiednio u 20% i 30% badanych. Poza tym w tak krótkim czasie u 66% osób doszło do zmniejszenia stopnia włóknienia [18]. Z kolei Praveen i wsp. porównali wyniki biopsji w grupie 30 pacjentów, spośród których u 20 wykonano SG. Biopsje kontrolne przeprowadzono po 6 miesiącach od operacji u wszystkich pacjentów, u których wykonano SG. U 10 osób z grupy SG, u których w wyjściowej biopsji rozpoznano NASH, doszło do wycofania się zmian zapalnych. U pacjentów, u których rozpoznano IS, stwierdzono zmniejszenie nasilenia zmian morfologicznych. Włóknienie o różnym stopniu nasilenia rozpoznano u 9 pacjentów z grupy SG, w tym u 2 stwierdzono włóknienie mostkowe, a u 3 marskość. U wszystkich chorych z włóknieniem w stopniu F1a–2 doszło do wycofania się zmian, z kolei u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem nie nastąpiła progresja [19]. Bardzo ciekawe wnioski płyną z badania Manco i wsp., w którym oceniano wpływ redukcji masy ciała na morfologię wątroby, porównując interwencję chirurgiczną ($n = 20$) z leczeniem zachowawczym ($n = 53$). Poza stwierdzeniem istotnych różnic w osiągniętej redukcji nadmiaru masy ciała na korzyść leczenia operacyjnego, odnotowano również istotne różnice w ustępowaniu zmian w obrębie wątroby. W grupie leczonej operacyjnie NASH, rozpoznawane u 30% operowanych, ustąpiło u wszystkich pacjentów. Dodatkowo aż u 90% osób doszło do zmniejszenia nasilenia włóknienia ze stopnia F2 na F1. W grupie leczonej zachowawczo kontrolną biopsję wykonano jedynie u 16 pacjentów. Leczenie zachowawcze wiązało się z ustępowaniem zmian w wątrobie u zdecydowanie mniejszego odsetka pacjentów [20].

PODSUMOWANIE

Mimo że populacja osób otyłych stale się powiększa, co wiąże się z istotnym, bo aż 8-krotnym wzrostem liczby wykonywanych operacji bariatrycznych, niewiele jest badań oceniających wpływ interwencji chirurgicznej na dynamikę zmian w obrębie wątroby. Liczebność grup w prezentowanych pracach również budzi wątpliwości. Niemniej jednak wnioski z dotychczasowych badań upoważniają do potwierdzenia korzystnego wpływu leczenia operacyjnego otyłości, przynaj-

mniej w grupie pacjentów z postacią zapalną NAFLD. Zagadką pozostaje wpływ interwencji chirurgicznej na włóknienie miększe, w szczególności w przypadku jego zaawansowanych postaci. Najnowsze doniesienia prezentowane na kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Chorobami Wątroby stawiają tylko kolejne znaki zapytania. Lassailly i wsp. w obserwacji 5-letniej odnotowali ustąpienie NASH u 86% badanych oraz zmniejszenie stopnia włóknienia, w tym jego zaawansowanej postaci w stopniu F4, które ustąpiło u ponad połowy chorych (3,85% vs 1,59%) [21]. Z kolei Griffin i wsp. podkreślają gorsze przeżycie pacjentów z marskością wątroby na tle NASH poddanych leczeniu operacyjnemu [22]. Te pozornie sprzeczne wnioski uświadamiają, jak skomplikowaną jednostką chorobową jest otyłość i jak różna może być dynamika towarzyszących jej powikłań. Patologia wątroby sama w sobie nie jest przeciwwskazaniem do leczenia operacyjnego, jednak już na etapie kwalifikacji należy ustalić strategię postępowania. U części pacjentów operacja bariatryczna będzie tylko pierwszym etapem leczenia. Jeżeli w trakcie nadzoru stwierdza się progresję zmian w obrębie wątroby, należy rozważyć wskazania do przeszczepienia [23]. Z kolei u pacjentów z marskością wątroby istnieje możliwość przeprowadzenia bardzo złożonej procedury chirurgicznej obejmującej jednoczesną operację bariatryczną i przeszczepienie wątroby [24].

Chirurgia metaboliczna, mimo że stanowi najsukcesowniejszą metodę walki z epidemią otyłości, nie jest bez wątpienia metodą idealną. Tak jak operacja jest tylko jednym z elementów leczenia, które aby było skuteczne, musi być uzupełnione o modyfikację nawyków żywieniowych i regularną aktywność fizyczną, a w wybranych przypadkach także terapię behawioralną, tak leczenie chorób towarzyszących otyłości musi być przedmiotem działań lekarzy wielu specjalności. Kluczowe jest indywidualne podejście do każdego pacjenta. Obecność powikłań metabolicznych nakłada obowiązek szczególnego nadzoru i doboru strategii postępowania. Pacjenci z NAFLD, zwłaszcza z postacią zapalną oraz zaawansowanym włóknieniem, są tego doskonałym przykładem.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Czarnecka K, Czarnecka P, Tronina O, et al. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby – od prostego stłuszczenia do transplantacji wątroby. *Hepatologia* 2018; 18: 74-80.
2. 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.

3. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2006; 45: 600-6.
4. Lisik W, Ziemiański P, Marszałek R, et al. Niealkoholowa tłuszczowa choroba wątroby w otyłości olbrzymiej. *Postępy Nauk Medycznych* 2013; 26: 267-74.
5. Payne JH, Dewind LT, Commons RR. Metabolic observations in patients with jejunoileal shunts. *Am J Surg* 1963; 106: 273-89.
6. Shibata HR, MacKenzie JR, Long RC. Metabolic effects of controlled jejunoileal bypass. *Arch Surg* 1967; 95: 413-28.
7. Hocking MP, Duerson MC, Alexander RW, Woodward ER. Late hepatic histopathology after jejunoileal bypass for morbid obesity. Relation of abnormalities on biopsy and clinical course. *Am J Surg* 1981; 141: 159-63.
8. Mason EE, Ito C. Gastric bypass in obesity. *Surg Clin North Am* 1967; 47: 1345-51.
9. Silverman EM, Sapala JA, Appelman HD. Regression of hepatic steatosis in morbidly obese persons after gastric bypass. *Am J Clin Pathol* 1995; 104: 23-31.
10. Clark JM, Alkhuraishi AR, Solga SE, et al. Roux-en-Y gastric bypass improves liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Res* 2005; 13: 1180-6.
11. Mattar SG, Velcu LM, Rabinovitz M, et al. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Ann Surg* 2005; 242: 610-7; discussion 8-20.
12. Stratopoulos C, Papakonstantinou A, Terzis I, et al. Changes in liver histology accompanying massive weight loss after gastroplasty for morbid obesity. *Obes Surg* 2005; 15: 1154-60.
13. Luyckx FH, Desai C, Thiry A, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 222-6.
14. Jaskiewicz K, Raczynska S, Rzepko R, Sledzinski Z. Nonalcoholic fatty liver disease treated by gastroplasty. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 21-6.
15. Ziemiański P. Wpływ operacji bariatrycznych na przebieg niealkoholowej tłuszczowej choroby wątroby. Rozprawa doktorska. Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa 2018.
16. Jossart G, Anthone G. The history of sleeve gastrectomy. *Bariatric Times* 2010; 7: 9-10.
17. Janik MR, Stanowski E, Pasnik K. Present status of bariatric surgery in Poland. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2016; 11: 22-5.
18. Aldoheyan T, Hassanain M, Al-Mulhim A, et al. The effects of bariatric surgeries on nonalcoholic fatty liver disease. *Surg Endosc* 2017; 31: 1142-7.
19. Praveen Raj P, Gomes RM, Kumar S, et al. The effect of surgically induced weight loss on nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese Indians: "NASHOST" prospective observational trial. *Surg Obes Relat Dis* 2015; 11: 1315-22.
20. Manco M, Mosca A, De Peppo F, et al. The benefit of sleeve gastrectomy in obese adolescents on nonalcoholic steatohepatitis and hepatic fibrosis. *J Pediatr* 2017; 180: 31-7.e2.
21. Lassailly G, Caiazzo R, Gnemmi V, et al. Regression of fibrosis after disappearance of nash in morbidly obese patients: a prospective bariatric surgery cohort with sequential liver biopsies. Abstract 218 AASLD The Liver Meeting 2018, San Francisco 2018; 70.
22. Griffin C, Hall L, Hasse J, et al. Bariatric surgery is associated with increased mortality in compensated and decompensated cirrhosis: a population-based study. Abstract 218 AASLD The Liver Meeting 2018, San Francisco 2018; 218.
23. Safwan M, Collins KM, Abouljoud MS, Salgia R. Outcome of liver transplantation in patients with prior bariatric surgery. *Liver Transpl* 2017; 23: 1415-21.
24. Neshar E, Mor E, Shlomai A, et al. Simultaneous liver transplantation and sleeve gastrectomy: prohibitive combination or a necessity? *Obes Surg* 2017; 27: 1387-90.

Alkohol jako przyczyna nowotworów

Alcohol as a cause of cancer

Michał Kukla¹, Marta Stachowska²

¹Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Rejonowy w Myszkowie

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med. Michał Kukla, Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, e-mail: kuklamich@poczta.onet.pl

STRESZCZENIE

Alkohol etylowy odpowiada za rozwój schorzeń wielu narządów i jest przyczyną 3,6% nowotworów. Mechanizm kancerogennego działania etanolu wynika z toksycznego wpływu aldehydu octowego, który wykazuje działanie mutagenne na DNA. Etanol jest metabolizowany do aldehydu octowego przez trzy układy metaboliczne: cytochrom CYP2E1, dehydrogenazę alkoholową oraz katalazę. Mikrobiota ma istotny wpływ na wystąpienie chorób metabolicznych oraz nowotworów, a u osób przewlekle spożywających etanol, otyłych i z cukrzycą obserwowano znaczącą zmianę jej składu. W artykule omówiono wpływ etanolu na rozwój nowotworów przewodu pokarmowego: gardła i krtani, przełyku, żołądka, wątroby, trzustki oraz jelita grubego. Istnieje wyraźny związek między przewlekłym spożyciem etanolu a wystąpieniem nowotworów górnego odcinka przewodu pokarmowego i wątroby. Dostępnych jest coraz więcej dowodów na wzrost ryzyka rozwoju nowotworów jelita grubego i trzustki u osób spożywających etanol. Rola alkoholu w rozwoju raka trzustki oraz żołądka wciąż nie jest do końca wyjaśniona i może być modyfikowana przez czynniki środowiskowe, genetyczne i dietetyczne.

SŁOWA KLUCZOWE: etanol, kancerogeneza, rak wątrobowokomórkowy, rak jelita grubego, dehydrogenaza alkoholowa, aldehyd octowy.

ABSTRACT

Ethyl alcohol is responsible for the development of diseases of many organs, it is the reason for the development of 3.6% of cancers. The carcinogenic mechanism of ethanol is based on the toxic effects of acetaldehyde, which has mutagenic effects on DNA. Ethanol is metabolised to acetaldehyde through three metabolic systems: cytochrome CYP2E1, alcohol dehydrogenase and catalase. Microbiota has a significant impact on the development of metabolic diseases and cancer. A significant change in its composition was observed in people chronically ingesting ethanol, obese and with diabetes. The article discusses the effect of ethanol on the development of gastrointestinal cancers: throat and larynx cancer, esophagus, stomach, liver, pancreas and large intestine. There is a clear relationship between chronic ethanol consumption and the development of tumors of the upper gastrointestinal tract and liver. More and more evidence points to an increase in the development of colon and pancreatic tumors for the people consuming ethanol. The role of alcohol in the development of pancreatic and gastric cancer is still not fully understood and can be modified by environmental, genetic and dietetic factors.

KEY WORDS: ethanol, carcinogenesis, hepatocellular carcinoma, colon cancer, alcohol dehydrogenase, acetaldehyde.

WSTĘP

Alkohol etylowy (etanol) odpowiada za występowanie schorzeń wielu narządów. Istnieje coraz więcej dowodów na ścisły związek pomiędzy spożywaniem nadmiernych ilości alkoholu a rozwojem nowotworów. Przyjmuje się, że ok. 3,6% nowotworów jest spowodowanych przewlekłym nadużywaniem alkoholu. Najczęściej przez alkohol wywoływane są nowotwory górnego odcinka oddechowego i pokarmowego, wątro-

by, okrężnicy i odbytnicy oraz piersi [1]. Chociaż mechanizm rozwoju nowotworów zależnych od alkoholu nie jest jeszcze dokładnie poznany, wydaje się, że ryzyko zachorowania na te nowotwory zwiększa się wraz ze wzrostem spożywanych ilości i czasem nadużywania etanolu [2]. W zależności od regionu świata obserwuje się różne nawyki w spożywaniu alkoholu, jednak ryzyko zachorowania na chorobę alkoholową wiąże się z konsumpcją wszystkich typów alkoholu. Alkohol może pobudzać kancerogenezę poprzez blokowanie

metylacji DNA oraz wzrost metabolizmu retinoidów. Kancerogeneza związana z alkoholem może oddziaływać z innymi czynnikami, takimi jak palenie tytoniu, dieta, choroby współistniejące i podatność genetyczna.

Przewlekłe spożywanie alkoholu jest poważnym problemem zdrowotnym na całym świecie i może prowadzić do uzależnienia oraz uszkodzenia prawie każdego narządu. Najdokładniejsze szacunki wskazujące na ok. 1,8 mln zgonów rocznie (3,2% wszystkich zgonów) spowodowanych przez alkohol pochodzą z projektu Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) [2]. Coraz więcej uwagi poświęca się stale rosnącemu problemowi rozwoju chorób nowotworowych na skutek przewlekłego spożywania etanolu. Nawet niewielka ilość alkoholu spożywana codziennie może zwiększać ryzyko rozwoju niektórych nowotworów. Problem wydaje się coraz bardziej istotny, biorąc pod uwagę, że do nadużywania alkoholu dochodzi w grupie coraz młodszych osób. Nadużywanie alkoholu wraz z rosnącą epidemią otyłości i cukrzycy typu 2 stanowi coraz większy problem społeczny i zdrowotny, także w dziedzinie onkologii. W pracy omówiono udział etanolu, a szczególnie jego metabolitów, w patogenezie wybranych nowotworów przewodu pokarmowego.

MECHANIZM KANCEROGENNEGO DZIAŁANIA ALKOHOLU

Metabolity alkoholu, głównie aldehyd octowy, działają toksycznie i prokancerogenne na DNA i białka. Poprzez metabolity alkoholu dochodzi do rozwoju stresu oksydacyjnego związanego z produkcją wolnych rodników tlenowych i azotowych uszkadzających DNA, białka i lipidy. Etanol wpływa na zmniejszenie wchłaniania substancji o działaniu antyoksydacyjnym, takich jak witamina A i karotenoidy, witamin z grupy B, kwasu foliowego, witaminy C, witaminy E. Dodatkowo etanol uszkadza barierę jelitową, przez co zwiększa się wchłanianie endotoksyn. Nadmierna ilość alkoholu powoduje wzrost wchłaniania żelaza [3] oraz zwiększa stężenie estrogenów. U kobiet spożywających etanol obserwuje się zwiększenie produkcji estradiolu i jednocześnie spowolnienie jego metabolizmu. Ponadto alkohol może zwiększać konwersję testosteronu do estradiolu [4]. W badaniach na szczurach przewlekłe podawanie alkoholu powodowało zwiększenie aktywności aromatazy wątrobowej, która jest odpowiedzialna za syntezę estrogenów z androstendionu i testosteronu. Obserwowano zmniejszenie stężenia testosteronu i zwiększenie stężenia estradiolu w osoczu [5]. Etanol będący rozpuszczalnikiem innych kancerogenów ułatwia ich wchłanianie. Należy także pamiętać, że w wielu napojach alkoholowych są zawarte róż-

ne prokancerogeny, które powstają podczas produkcji lub fermentacji. Należą do nich m.in.: nitrozoaminy, fenole, węglowodory, azotowe związki aromatyczne, mykotoksyny, taniny. W niektórych produktach alkoholowych znajduje się wiele dodatków smakowych, konserwantów i produktów naturalnych mogących wpływać na proces nowotworzenia [6].

METABOLIZM ETANOLU

Etanol jest głównym składnikiem napojów alkoholowych. Po jego wypiciu dochodzi do jego bezpośredniego kontaktu z błoną śluzową jamy ustnej, gardła, górnej części krtani, przełyku, żołądka i jelita cienkiego. Maksymalne stężenie we krwi jest osiągane w ciągu 1–2 godzin po spożyciu. Wątroba to główny narząd, w którym odbywa się metabolizm alkoholu. Główny szlak metabolizmu etanolu wiąże się z dehydrogenazą alkoholową (*alcohol dehydrogenase* – ADH), która jest zlokalizowana w cytozolu hepatocytów. W wyniku przemian powstaje aldehyd octowy. Około 20% etanolu jest utleniana przez mikrosomalny układ enzymów utleniających (*microsomal ethanol oxidizing system* – MEOS), który wchodzi w skład cytochromu P450 2E1. Podczas utleniania w MEOS powstają wolne rodniki tlenowe. Aldehyd octowy dzięki enzymowi – dehydrogenazie ksantynowej jest utleniany do kwasu octowego. Podczas ostrego zatrucia etanolem dehydrogenaza ksantynowa przekształca się w oksydazę ksantynową, która wykazuje silne powinowactwo do elektronów. Prowadzi to do wzmożonej generacji wolnych rodników.

Etanol jest metabolizowany w organizmie człowieka za pomocą trzech układów: 80% dzięki ADH, 10–15% dzięki cytochromowi CYP2E1, a 5–10% metabolizuje katalaza (ryc. 1).

W mózgu człowieka występują trzy układy utleniające etanol: dehydrogenaza alkoholowa, cytochrom P450 2E1 oraz katalaza. Po jednorazowym spożyciu alkohol jest metabolizowany głównie przez ADH i katalazę. W przypadku długotrwałego, systematycznego nadużywania etanolu zaczyna dominować utlenianie poprzez cytochrom P450 2E1. Indukcja cytochromu powoduje peroksydację lipidów i zmiany w błonach komórkowych neuronów, co przemawia za neurotoksycznym działaniem etanolu [8].

Podczas utleniania alkoholu w cytoplazmie komórki wątrobowej wodór powstały w czasie utleniania jest przyłączany do nukleotydu nikotynamidoadeninowego (NAD⁺), w wyniku czego powstaje zredukowana forma dinukleotydu nikotynamidoadeninowego (NADH), który następnie jest transportowany do mitochondriów, gdzie ulega reoksydacji w łańcuchu oddechowym dzięki koenzymowi Q i zostaje zregenerowany do NADH⁺. Przewlekłe spożywanie alkoholu

powoduje niszczenie mitochondriów i ułatwia przeciek rodników nadtlenkowych podczas transportu elektronów w łańcuchu oddechowym.

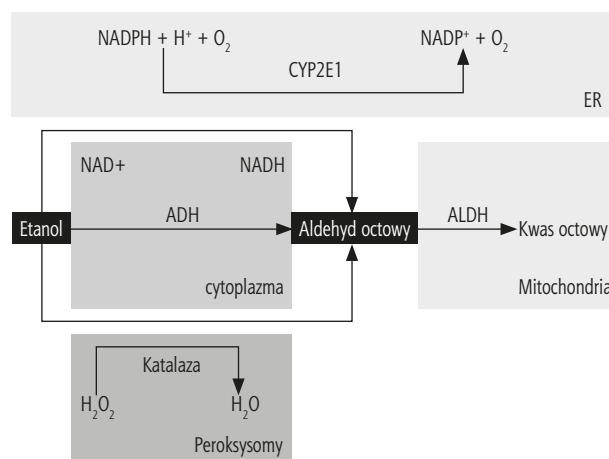
Etanol podlega także pozawątrobowej przemianie w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego. Komórki błony śluzowej zawierają enzym dehydrogenazę alkoholową typu I, ale i dehydrogenazę alkoholową typu IV, czyli σ ADH, która jest odpowiedzialna także za utlenianie bardziej złożonych alkoholi, takich jak butanol i propanol. Dehydrogenazę alkoholową typu I oraz IV stwierdzono również w odbytnicy, co może się wiązać z większym ryzykiem powstawania nowotworów w tej okolicy, związanych ze spożyciem alkoholu.

Przewlekłe spożywanie alkoholu pobudza enzymy wątrobowe, w tym enzymy cytochromu P450, powodując tym samym wzrost aktywacji środowiskowych kancerogenów. Indukcja cytochromu P450 odbywa się nie tylko w wątrobie, lecz także w płucach, jelitach oraz przełyku. Cytochrom P450 jest odpowiedzialny za katalizowanie bioaktywacji prokancerogenu znajdującego się w dymie papierosowym – N-nitrozodimetyloaminy.

Podczas spożywania wysokich dawek alkoholu, gdy jego stężenie we krwi istotnie wzrasta, do jego biotransformacji zaangażowany zostaje w znacznie większym stopniu cytochrom P450 (CYP2E1) i katalaza wątrobową [9].

Katalaza to enzym markerowy peroksysomów znajdujący się w hepatocytach [10]. Jako katalaza uczestniczy w neutralizacji szkodliwego nadtlenku wodoru – rozkłada go do wody i tlenu. Przy małym stężeniu nadtlenku wodoru dominuje aktywność peroksydazy katalazy. W wyniku jej działania powstają związki o charakterze donorów wodoru: etanol, metanol, fenol i inne. Katalaza uczestniczy w detoksykacji etanolu, spełnia także istotną funkcję w stanach zapalnych, mutagenezie i kancerogenezie oraz stanowi ochronę przed apoptozą. Zmniejszenie stężenia katalazy obserwuje się w zapaleniu płuc, gruźlicy, miażdżycy, cukrzycy, nowotworach [11]. We wszystkich tych chorobach występuje stan zapalny. Wykazano, że wzrost aktywności katalazy w osoczu poprzedza proces zapalny. Powodem wzrostu jej stężenia jest wyciek katalazy z uszkodzonych komórek, zwłaszcza erytrocytów. Wzrost aktywności katalazy w przebiegu zapalenia ma charakter obronny. Chroni organizm przed toksycznym działaniem nadtlenku wodoru [11]. Znaczące obniżenie aktywności katalazy obserwowano w wielu typach nowotworów – głowy, szyi, przewodu pokarmowego, piersi, nerek i białaczkach [11].

W ostatnich latach ukazały się liczne badania o istotnej roli mikrobioty w rozwoju i patogenezie chorób metabolicznych i nowotworowych. W warunkach beztlenowych bakterie prowadzą fermentację alkoholo-



CYP2E1 – cytochrom P450 2E1, ADH – dehydrogenaza alkoholowa, NAD+ – dinukleotyd nikotynamidoadeninowy, forma utleniona, NADH – forma zredukowana NAD+, NADP+ – ester fosforanowy dinukleotydu, NADPH – forma zredukowana NADP+, ALDH – mitochondrialna dehydrogenaza aldehydowa

RYCINA 1. Schemat metabolizmu etanolu (wg A. Ratna i P. Mandrekar [7])

lową, której końcowym etapem jest redukcja aldehydu octowego do etanolu. Katalizatorem tej reakcji jest bakteryjna dehydrogenaza alkoholowa [12, 13]. Reakcja ta może zachodzić również w przeciwnym kierunku, tworząc aldehyd octowy. Bakterie, które produkują aldehyd octowy, znajdują się w gardle, żołądku (*Helicobacter pylori*) oraz jelicie grubym. Mikrobiota pacjentów przewlekłe nadużywających alkoholu charakteryzuje się spadkiem ilości bakterii typu *Bacteroidetes*, a wzrostem ilości *Proteobacteria* i *Enterobacteriaceae*. Zaburzenie składu mikrobioty powoduje zwiększenie przepuszczalności bariery jelitowej, a w konsekwencji aktywację receptorów rozpoznających wzorce, głównie receptorów Toll-podobnych (*Toll-like receptors* – TLRs), i akumulację acetaldehydu. Zwiększenie przepuszczalności bariery jelitowej jest wynikiem fosforylacji tyrozyny. Aldehyd octowy wpływa na zmniejszenie aktywności fosforylacji tyrozynowej i zwiększenie fosforylacji tyrozyny w połączeniach ścisłych (*tight junction* – TJ) i połączeniach przylegających (*adherens junction* – AJ) [1].

W wyniku aktywacji enzymów mikrosomalnych i nadmiaru żelaza dochodzi do rozwoju stresu oksydacyjnego. Wolne rodniki uszkadzają błony komórkowe, mitochondrialne i jądrowy aparat genetyczny. Utlenianie lipidów powoduje powstawanie toksycznych związków: 4-hydroksy-2-nonenalu (HNE) i dialdehydu malonowego (MDA), tworzących kompleksy z białkami i aldehydem octowym, które stymulują komórki zapalne.

Podczas utleniania etanolu do aldehydu octowego w cytoplazmie oraz aldehydu octowego do kwasu octowego w mitochondriach powstaje NADH. Z jego nadmierną produkcją jest związany stres redukcyjny.

Powoduje on upośledzenie utleniania mitochondriów, zwiększenie produkcji mleczanów, spowolnienie cyklu Krebsa i mobilizację ferroportyny. Ferroportyna to białko przezbłonowe odpowiedzialne za transport żelaza z komórek do krwi [14]. Dodatkowo stres redukcyjny prowadzi do generowania reaktywnych form tlenu (*reactive oxygen species* – ROS).

Te wysoce reaktywne związki mają zdolność do wiązania się ze składnikami komórkowymi, przez co zaburzają ich funkcje. Wolne rodniki cechuje wysoka reaktywność wynikająca z obecności niesparowanych elektronów. Tlen wykazuje wysokie powinowactwo do elektronów, przez co ma tendencje do redukcji do rodnika nadtlenkowego i nadtlenku wodoru. Tlen jest łatwo rozpuszczalny w lipidach. Wolne rodniki zapoczątkowują proces peroksydacji lipidów. W ten sposób powstają lipidowe rodniki alkilowe, które po reakcji z tlenem tworzą rodniki peroksydowe. Wolne rodniki powstałe w reakcjach przyłączają wodór z przyległych kwasów tłuszczowych w błonie komórkowej, szczególnie w obecności metali przejściowych (miedzi, żelaza, manganu), które występują w formie czynnej, pobudzają reakcję peroksydacji lipidów [13, 15]. Peroksydacja wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, które wchodzi w skład błon biologicznych, prowadzi do uszkodzenia błon poprzez zmianę potencjału powierzchniowego i przepuszczalności [15].

Ta reakcja może być przerywana w obecności antyoksydantów, takich jak witamina E (tokoferol). Proces peroksydacji lipidów zainicjowany spożyciem etanolu zachodzi nie tylko w wątrobie, lecz także przełyku, płucach i jamie ustnej. Nadtlenki lipidów mogą wpływać na kancerogenezę przez utlenianie kwasów nukleinowych i białek oraz utlenianie innych karcynogenów do ich aktywnych form. Aktywne rodniki tlenowe, peroksydowane lipidy, produkty rozkładu aldehydu mrówkowego mogą prowadzić do uszkodzenia DNA.

ALDEHYD OCTOWY – ROLA W DZIAŁANIU PROKANCEROGENNYM

Aldehyd octowy wykazuje dużą aktywność biologiczną:

- wywołuje punktowe mutacje w genach dla fosforybozylotransferazy hipoksantynowej (HPR1), powodując aberracje chromosomowe,
- wiąże się z białkami i zmienia ich strukturę przestrzenną, tworzy wiązania kowalencyjne z białkami i w tej formie zachowuje się jako neoantygen, wywołując odpowiedź immunologiczną, przez co może doprowadzić do destrukcji komórki,
- uszkadza enzymy odpowiedzialne za naprawę DNA (metylotransferaza guaniny) i metylację DNA (hamuje metylację cytozyny),

- hamuje czynniki antyoksydacyjne, takie jak glutation i metionina; glutation to peptyd, który odgrywa istotną rolę w procesie detoksykacji związków kancerogennych,
- poprzez peroksydację fosfolipidów błonowych powoduje niedobór fosfatydylocholiny, która jest składnikiem błony komórkowej i wykazuje aktywne działanie przeciwutleniające,
- tworzy stabilne połączenia z DNA (addukty); wytwarzanie adduktów wzrasta w przypadku braku antyoksydantów i narastania stresu oksydacyjnego oraz apoptozy.

POLIMORFIZM DEHYDROGENAZY ALKOHOŁOWEJ A RYZYKO ROZWOJU RAKA

Sposób metabolizowania alkoholu jest uwarunkowany genetycznie. Najważniejszym enzymem w metabolizmie etanolu jest dehydrogenaza alkoholowa typu 3 (ADH3). W zależności od posiadanego wzorca alkohol jest metabolizowany szybko lub wolno. Enzym, który jest kodowany przez allel ADH3 1-1, metabolizuje alkohol 2,5 razy szybciej niż allel ADH3 1-2 lub 2-2. Ryzyko rozwoju nowotworu górnej części przewodu pokarmowego na podłożu alkoholowym jest wyższe u osób mających szybko metabolizujący enzym ADH [9].

W badaniu z Puerto Rico wykazano, że ryzyko rozwoju raka jamy ustnej u pacjentów nadużywających alkoholu było 40 razy większe u homozygot ADH1C1 w porównaniu z 4-krotnym wzrostem ryzyka u homozygot ADH1C2. W innych badaniach dotyczących ryzyka zwiększonej zapadalności na nowotwory głowy i szyi nie udowodniono bezpośredniego związku między ryzykiem rozwoju nowotworów a polimorfizmami ADH [2].

W rozwoju alkoholowej choroby wątroby istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne odpowiedzialne za mikrosomalną ścieżkę metabolizmu etanolu. Uważa się, że fenotyp odpowiedzialny za słabszą aktywność metaboliczną może sprzyjać alkoholizmowi i przekierować przemianę etanolu na drogę mikrosomalną oraz aktywować CYP2E1. Wynikiem takiego metabolizmu jest nadprodukcja rodników hydroksylowych odpowiedzialnych za stres oksydacyjny w hepatocytach.

ROLA RETINOIDÓW W NOWOTWORZENIU

Do grupy retinoidów zalicza się witaminę A i związki będące jej pochodnymi. U alkoholików stwierdza się mniejsze stężenie witaminy A w wątrobie. Nadmiar etanolu oddziałuje na metabolizm retinoidów na kilka sposobów. Etanol działa jako konkurencyjny inhibitor

utleniania witaminy A do kwasu retinowego. Wzmaga katabolizm kwasu retinowego przez alkoholową indukcję cytochromu CYP2E1, ponadto zwiększa mobilizację witaminy A z wątroby do innych tkanek. We wczesnej fazie kancerogenezy uszkodzeniu ulega szlak sygnalizacyjny retinoidów. Ponadto retinoidy wywierają wpływ na inne szlaki sygnałowe, w tym sygnalizację estrogenową w raku piersi. W badaniach eksperymentalnych na szczurach udowodniono, że niski poziom kwasu retinowego, spowodowany długotrwałym podawaniem alkoholu, może sprzyjać proliferacji i złośliwej transformacji hepatocytów poprzez regulację ekspresji genów AP-1 (*activator protein*) [7].

IMMUNOEDUKACJA NOWOTWOROWA – NADZÓR IMMUNOLOGICZNY

Z badań naukowych wynika, że spożywanie etanolu zakłóca odpowiedź układu immunologicznego zarówno wrodzoną, jak i nabytą. Na wzrost i progresję guza ma wpływ wiele czynników, jednakże coraz częściej podkreśla się rolę komórek odpornościowych w kontrolowaniu wzrostu i progresji raka. Po przekształceniu niektórych komórek w komórki nowotworowe rozpoczyna się nadzór immunologiczny, zwany immunoedukacją nowotworową [16]. Układ immunologiczny szybko identyfikuje komórki rakowe lub przedrakowe i niszczy je. Ta odpowiedź jest rozpoznawana przez mediatory zapalne – chemokiny i cytokiny, które są wytwarzane przez szereg komórek odpornościowych, takich jak komórki „naturalni zabójcy” (*natural killers* – NK), makrofagi, neutrofile i komórki dendrytyczne (*dendritic cells* – DCs). Komórki NK rozpoznają i zapobiegają rozwojowi nowotworów. Po aktywacji komórki NK wytwarzają cytokiny i chemokiny, które wywołują reakcje zapalne i aktywują adaptacyjną odpowiedź immunologiczną. Makrofagi mają działanie zarówno przeciwnowotworowe, jak i hamujące odporność przeciw komórkom nowotworowym. Komórki dendrytyczne pełnią funkcję ogniwa łączącego wrodzone i adaptacyjne mechanizmy układu immunologicznego. Identyfikują i prezentują obce cząsteczki innym komórkom układu immunologicznego.

Nadmierne spożywanie alkoholu może działać hamująco na komórki NK. Etanol może hamować funkcję efektorową komórek NK w wątrobie, tłumić aktywność cytolityczną, hamować uwalnianie komórek NK ze szpiku kostnego i nasilać apoptozę komórek NK w śledzionie [17]. Przedłużone narażenie na etanol aktywuje komórki prozapalne, takie jak monocyty i makrofagi, do produkcji prozapalnych cytokin: czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α), interleukiny 1 (IL-1) i IL-6 oraz chemokiny – IL-8. Przewlekły stan zapalny może powodować

transdyferencjację w komórkach takich narządów, jak trzustka, żołądek, jelito i przełyk. Według ostatnich doniesień naukowych przewlekłe zatrucie etanolem może zaostrzać stan zapalny w trzustce. Powoduje to przerzuty gronkowo-przewodowe (*acinar-to-ductal metaplasia* – ADM) w trzustce, prowadząc tym samym do rozwoju gruczolaka przewodu trzustkowego [18].

Istotnym wymogiem w walce z komórkami nowotworowymi są prawidłowo funkcjonujące DCs, które rozpoznają i prezentują antygen nowotworowy. U pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (*hepatocellular carcinoma* – HCC) komórki DCs mają różne anomalie: defekty fenotypów i markerów powierzchniowych [19]. Ponadto wykazują obniżoną zdolność do endocytozy i allostymulacji w porównaniu z prawidłowymi DCs. Alkohol wpływa na osłabienie dojrzewania szpikowego DCs i ich zdolność do prezentacji antygeny oraz stymulacji komórek T. Z tego powodu DCs mają zmniejszoną ekspresję HLA-DR, zdolność do syntezy IL-12 oraz podwyższoną zdolność do syntezy IL-10. Zmiany zachodzące w DCs zarówno w ich dojrzewaniu, jak i funkcjonowaniu odzwierciedla wpływ alkoholu na rozwój HCC [7].

RAK WĄTROBY

Alkohol wciąż pozostaje jedną z głównych przyczyn przewlekłych chorób wątroby i HCC. Wiadomo, że HCC u pacjentów z alkoholową chorobą wątroby (*alcoholic liver disease* – ALD) prawie zawsze rozwija się w stadium marskości. Każdego roku u 1–2% pacjentów z alkoholową marskością rozwija się HCC. Alkohol może prowadzić do rozwoju HCC na drodze pośredniej i bezpośredniej [20]. Bezpośrednio odbywa się to poprzez wpływ na uszkodzenie genów odpowiedzialnych za nowotworzenie – genotoksyczność, a pośrednio – przez rozwój włóknienia i ostatecznie marskości wątroby. Związek pomiędzy spożywaniem alkoholu a ryzykiem rozwoju HCC jest wprost proporcjonalny, a rozwój nowotworu ściśle zależy od dawki spożywanego przez całe życie alkoholu. Progresja do marskości wątroby jest najbardziej prawdopodobnym czynnikiem rozwoju nowotworu. Czynnikiem znacznie zwiększającym ryzyko wystąpienia HCC u osób z ALD są: wirusowe zapalenie wątroby, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD), cukrzyca, hemochromatoza. Spożywanie alkoholu przy towarzyszącej infekcji wirusem zapalenia wątroby typu C zwiększa dwukrotnie ryzyko rozwoju HCC. Analiza sekwencji guza w wątrobie wykazała związek między określonym czynnikiem ryzyka, w tym spożyciem alkoholu, a sygnaturami mutacji. U osób nadużywających alkoholu w guzach wątroby stwierdzano różne zmiany genetyczne. Analiza

genomowa może usprawnić spersonalizowane leczenie pacjentów z HCC. W analizie sekwencjonowania egzomu nowotworów wątroby zobraowano sygnatury mutacji związane ze specyficznymi czynnikami ryzyka, w głównej mierze ze spożyciem alkoholu, tytoniu i alfatoksyną B1 [21].

ROZWÓJ ALKOHOLOWEJ CHOROBY WĄTROBY

Alkoholowa choroba wątroby jest konsekwencją przewlekłego spożywania alkoholu. Jednym z częstszych zaburzeń towarzyszących ALD jest nieprawidłowy metabolizm żelaza. Nadmiar żelaza w wątrobie stwierdza się u ok. 50% osób z ALD. Nadmierne spożycie alkoholu powoduje wczesny wzrost stężenia ferroportyny i wysycenia transferyny żelazem (*transferrin iron saturation* – TIS) oraz zwiększone gromadzenie żelaza w wątrobie zarówno w hepatocytach, jak i komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego, szczególnie w makrofagach. Etanol wpływa na zwiększone wchłanianie żelaza w jelitach, wyraźnie wzrasta ekspresja receptorów transferynowych (TfRs) w hepatocytach, co nasila akumulację żelaza w wątrobie i prowadzi do rozwoju syndromu przeładowania żelazem [3]. Hepatotoksyczny wpływ żelaza polega na produkcji wolnych rodników w czasie przemian żelaza. W obecności żelaza nadtlenek wodoru może przyłączyć elektron i dać w efekcie rodnik wodorotlenowy. Stres oksydacyjny prowadzi do peroksydacji lipidów, uszkadza mitochondria i osłabia błony komórkowe oraz powoduje apoptozę hepatocytów. Produkty stresu oksydacyjnego i toczący się proces zapalny sprzyjają aktywacji makrofagów (komórek Kupffera) oraz produkcji czynników prołóknieniowych, szczególnie transformującego czynnika wzrostu $\beta 1$ (*transforming growth factor $\beta 1$* – TGF- $\beta 1$). Długotrwała ekspozycja hepatocytów na nadmiar żelaza zwiększa ryzyko progresji włóknienia i rozwoju HCC. Komórki Kupffera aktywują komórki gwiaździste wątroby (*hepatic stellate cells* – HSCs). Dodatkowo żelazo aktywuje bezpośrednio HSCs, nasila ich przemianę do miofibroblastów i wzmacnia produkcję kolagenu. Jak wspomniano powyżej, rozwój włóknienia i marskości wątroby jest czynnikiem rozwoju HCC.

Produkty stresu oksydacyjnego – MDA i HNE – powodują uszkodzenie DNA oraz niestabilność genetyczną prowadzącą do powstawania mutacji. Ponadto wolne żelazo osłabia nadzór immunologiczny i eliminację komórek ulegających transformacji nowotworowej.

W rozwoju alkoholowej choroby wątroby bardzo istotną rolę odgrywa niszczący wpływ etanolu i jego metabolitów na barierę jelitową. Destrukcja bariery

jelitowej i endotoksemia stanowią zasadnicze czynniki w rozwoju i progresji ALD. Endotoksyny pochodzą ze ścian komórkowych bakterii Gram-ujemnych. Główną endotoksyną jest lipopolisacharyd (LPS). Sprawnie działająca bariera jelitowa sprawia, że tylko niewielka ilość LPS przenika do krwi wrotnej. Dzięki komórkom śródbłonka naczyń zatokowych (*liver sinusoidal endothelial cells* – LSEC) regulowany jest klirens LPS, gdyż komórki te stanowią pierwszą linię obrony. Komórki LSEC drogą endocytozy usuwają rozpuszczalne makromolekuły z krwi (mniejsze niż 100 nm), a większe i nierozpuszczalne molekuły są eliminowane drogą fagocytozy przez komórki Kupffera. Dzięki współdziałaniu LSEC i komórek Kupffera nie dochodzi do rozwoju reakcji zapalnej. Spożywanie etanolu zaburza integralność bariery jelitowej, zwiększając tym samym ilość LPS we krwi wrotnej i jego przenikanie do wątroby. Zwiększone stężenie LPS zaburza homeostazę w wątrobie, powoduje stan zapalny i wzmoczoną ekspresję czynników proangiogennych i profibrogennych. Ponadto etanol upośledza czynność fagocytarną komórek Kupffera, zmniejszając wychwyt endotoksyn z krwi [22].

MOLEKULARNY MECHANIZM DYSFUNKCJI BARIERY JELITOWEJ

Wpływ głównego metabolitu etanolu – aldehydu octowego na uszkodzenie bariery jelitowej jest złożony. Przerywa on ścisłe łąca komórkowe (TJ) oraz połączenia przylegające (AJ). Połączenia TJ zawierają białka przezbłonowe – okludynę i kładynę, natomiast połączenia AJ zawierają kadherynę oraz białka peryferyjne – kateniny, które są składowymi cytoszkieletu komórki [23]. Aldehyd octowy poprzez zmniejszenie aktywności fosforylasy tyrozynowej i zwiększenie fosforylacji tyrozyny w AJ i TJ zaburza ich działanie integralne w barierze jelitowej.

Drugim elementem toksycznego działania aldehydu octowego na barierę jelitową jest nasilenie ekspresji indukowanej syntazy tlenku azotu (*inducible nitric oxide synthase* – iNOS). Szkodliwe działanie iNOS polega na destrukcji cytoszkieletu komórkowego. W połączeniu z wolnymi rodnikami nadtlenkowymi powstającymi po spożyciu etanolu powstaje anion nadtlenoazotynu (ONOO^-), który upośledza barierę jelitową [22].

ENDOTOKSYNY A ROZWÓJ ALKOHOLOWEJ CHOROBY WĄTROBY

Narażenie na alkohol zwiększa stężenie LPS we krwi wrotnej. Uszkodzenie wątroby następuje poprzez aktywację komórek Kupffera, pobudzenie tych komó-

rek do profibrynogennego i prozapalnego działania [24, 25]. U pacjentów z ALD wzrasta poziom CD14, jądrowego czynnika transkrypcyjnego κB (*nuclear factor κB* – NF- κB) i receptorów Toll-podobnych typu 4 (*Toll-like receptor 4* – TLR-4). We krwi obwodowej endotoksyny bakterii łączą się z białkiem transportującym (*lipopolysaccharide binding protein* – LBP). Powstaje kompleks LPS-LBP, który aktywuje komórki Kupffera poprzez interakcję z białkiem powierzchniowym CD14 i przez błonowy TLR-4 [22].

Białko CD14 wykazuje duże powinowactwo do LPS, pośredniczy w rozpoznawaniu LPS przez TLR-4. Z kolei TLR-4 po rozpoznaniu LPS dzięki przez błonowej domenie sygnałowej przesyła sygnał do wnętrza komórki i aktywuje jądrowy receptor NF- κB . Poprzez aktywację jądrowego receptora dochodzi do syntezy wolnych rodników, chemokin i cytokin prozapalnych. Wynikiem takiej reakcji jest rozwój kaskady zapalnej w komórkach wątroby i w konsekwencji aktywacja i proliferacja HSCs, które produkują kolagen i białka macierzy międzykomórkowej, powodując rozwój i postęp włóknienia wątroby aż do rozwoju marskości [22].

NOWOTWORY JAMY USTNEJ, GARDŁA I KRTANI

Alkohol jest głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia raka jamy ustnej, gardła i krtani. Razem z paleniem tytoniu stanowi przyczynę ok. 75% przypadków raka jamy ustnej. Palenie tytoniu często współistnieje z piciem alkoholu, dlatego przeważnie ryzyko zachorowania jest oceniane dla tych dwóch czynników jednocześnie. Spożywanie umiarkowanych ilości alkoholu zwiększa ryzyko nowotworu jamy ustnej i gardła 1,8 razy, a nowotworu krtani 1,4 razy w porównaniu z osobami niepijącymi. Ryzyko wzrasta u osób, które piją 50 g etanolu na dzień, co równa się połowie butelki wina. Badania prowadzono w porównaniu z osobami niepijącymi [13, 20, 26].

Po wchłonięciu z żołądka i jelita cienkiego etanol drogą krwi dostaje się do innych narządów, w tym do ślinianek i błon śluzowych górnego odcinka przewodu pokarmowego. Stężenie alkoholu w ślinie oraz jelicie cienkim i okrężnicy jest równe stężeniom występującym we krwi. W ślinie etanol dzięki bakteriom bytującym w jamie ustnej jest metabolizowany do aldehydu octowego. Ponieważ dalszy metabolizm aldehydu octowego do kwasu octowego przez te bakterie jest ograniczony, stężenie aldehydu jest tam 10–100 razy większe niż we krwi [2]. Aldehyd octowy znajdujący się w ślinie ma bezpośredni kontakt z błoną śluzową górnego odcinka przewodu pokarmowego. Stężenie aldehydu octowego w ślinie zmniejsza się po zastosowaniu antyseptycznego

płynu do płukania jamy ustnej o ok. 30–50%. Fińskie badania miały na celu ocenę roli stanu stomatologicznego w mikrobiologicznej produkcji aldehydu octowego z etanolu w ślinie. W badaniach uczestniczyli ochotnicy, uwzględniono palenie tytoniu, spożycie alkoholu, wiek i płeć. Jednoznacznie wykazano wpływ złej higieny jamy ustnej na poziom aldehydu octowego. Wzrost ten był związany z większą ilością bakterii tlenowych i drożdży kolonizujących jamę ustną, charakteryzujących się wysoką zdolnością metabolizmu alkoholu etylowego do aldehydu octowego. U palaczy stwierdza się dwa razy wyższy poziom aldehydu octowego w ślinie w porównaniu z osobami niepalącymi [27]. W mikrobiocie osób palących przeważają drożdże i bakterie Gram-dodatnie, które wytwarzają więcej aldehydu octowego dzięki wyższej aktywności bakteryjnej dehydrogenazy alkoholowej. W czasie palenia tytoniu stężenie acetaldehydu w ślinie wzrasta do 400 μM , u osób niepalących stężenie to wynosi 50–100 μM [28].

RAK PRZEŁYKU

Rak płaskonabłonkowy przełyku stanowi 90% nowotworów przełyku, częściej chorują mężczyźni. Liczne badania z różnych rejonów świata wykazały ścisły związek ryzyka raka płaskonabłonkowego ze spożywaniem alkoholu. Regularne picie ok. 50 g etanolu dziennie dwukrotnie zwiększa ryzyko zachorowania na raka przełyku. Istotny związek jest dostrzegalny niezależnie od rodzaju spożywanych napojów alkoholowych, niemniej jednak większe ryzyko występowało w przypadku spożywania napojów wysokoprocentowych. Czynnikiem zwiększającym ryzyko jest też wypicie dużej ilości etanolu w krótkim czasie.

Drugim rodzajem nowotworu przełyku jest gruczolakorak. Przewlekłe spożywanie alkoholu wiąże się z zaburzeniami motoryki i zmianą napięcia dolnego zwieracza przełyku [20]. Wynikiem tych zaburzeń jest refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie przełyku i metaplasja jelitowa. Badania nad gruczolakorakiem nie ujawniają jednak bezpośredniego związku ze spożyciem alkoholu. Wpływ alkoholu i palenia tytoniu na ryzyko rozwoju raka przełyku ma charakter addytywny. Istotne znaczenie mają tutaj czynniki genetyczne, szczególnie polimorfizmy dehydrogenazy aldehydowej (*aldehyde dehydrogenase* – ALDH). Ryzyko u osób z ALDH2-2 w porównaniu z ALDH2-1 wynosi 7,5 : 16 [29].

RAK ŻOŁĄDKA

Rak żołądka wywodzi się z nabłonka błony śluzowej żołądka, 90% wszystkich nowotworów złośliwych żołądka stanowi gruczolakorak. W rozwoju raka żołądka główną rolę odgrywa infekcja *Helicobacter py-*

rola, która powoduje zapalenie błony śluzowej żołądka. Dodatkowymi czynnikami ryzyka są dieta bogata w produkty słone, konserwanty – azotany, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu. Wpływ spożycia alkoholu na rozwój raka żołądka jest jeszcze niepewny. Istnieją doniesienia, że osoby pijące alkohol mają większe ryzyko rozwoju raka żołądka niż osoby niepijące alkoholu [30, 31], ale obserwacje innych autorów nie potwierdzają tego związku [32]. W badaniach, w których odnotowano pozytywny związek, nie wykazano związku dawka – odpowiedź [33, 34].

RAK JELITA GRUBEGO

W okrężnicy znajdują się ogromne ilości bakterii, które metabolizują etanol do aldehydu octowego. W badaniach na zwierzętach obserwowano znaczący wzrost stężenia acetaldehydu w błonie śluzowej jelita grubego po spożyciu etanolu. Proces kancerogenezy jest znacznie przyspieszony przez duże stężenie aldehydu octowego, co podkreśla jego rakotwórczą rolę w okrężnicy [35].

W badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym przez Park i wsp., obejmującym 579 przypadków pacjentów z rakiem jelita grubego (*colorectal cancer* – CRC), nie wykazano związku znaczącego zwiększenia ryzyka rozwoju raka ze spożyciem 50 g alkoholu dziennie. Nie ma także dowodów na różnice między mężczyznami i kobietami dotyczące spożycia alkoholu i ryzyka rozwoju CRC [36].

Liczne indywidualne badania nie przyniosły spójnych wyników w analizach specyficznych dla płci, przy czym w kilku pracach stwierdzono większe ryzyko raka odbytu niż raka okrężnicy w przypadku spożycia etanolu w ilości powyżej 30 g na dzień [37, 38].

RAK TRZUSTKI

W wielu prospektywnych badaniach kohortowych i kontrolnych uzyskano niespójne wyniki dotyczące związku między spożyciem etanolu a rozwojem gruczolakoraka trzustki. Nadużywanie alkoholu jest natomiast głównym czynnikiem ryzyka przewlekłego zapalenia trzustki. Mechanizm biologiczny leżący u podstaw związku alkoholu z rakiem trzustki nie został jeszcze poznany. Najprawdopodobniej polega on na rozwoju przewlekłego zapalenia trzustki w wyniku nadużywania alkoholu. Alkohol i jego metabolity, a szczególnie aldehyd octowy i estry etylowe kwasów tłuszczowych, modulują szlaki metaboliczne zaangażowane w reakcję zapalną i kancerogenezę. Te zróżnicowane metaboliczne skutki działania alkoholu mogą oddziaływać z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak dieta, czynniki środowiskowe, palenie tytoniu, predyspozycje genetyczne. Wszystkie mogą prowadzić do rozwoju prze-

wlekłego zapalenia trzustki i cukrzycy, co ostatecznie znacznie zwiększa ryzyko rozwoju raka trzustki.

Postuluje się kilka mechanizmów, w których alkohol może wpływać na proces kancerogenezy w trzustce:

- przedwczesna aktywacja zymogenów,
- indukcja odpowiedzi zapalnej przez aktywację jądrowych czynników transkrypcyjnych, w tym NF- κ B i białka aktywacyjnego,
- zwiększenie produkcji reaktywnych form tlenu, powodujących oksydacyjne uszkodzenie DNA,
- aktywacja trzustkowych komórek gwiaździstych, co prowadzi do włóknienia,
- mutacja genu w enzymach związanych z cytochromem P450: transferaza S-glutathionu, dehydrogenaza aldehydowa, kationowy trypsynogen i trzustkowy inhibitor tripsyny,
- synergistyczne działanie etanolu i substancji rakotwórczych tytoniu – NNK (nitrozamino-4-(metylonitrozamino)-1-(3-pirydylo)-1-butanonu), który jest składnikiem tytoniu, odgrywającym ważną rolę w kancerogenezie,
- deregulacja mechanizmów proliferacji i apoptozy [39].

PODSUMOWANIE

Alkohol etylowy i tytoń są najczęściej spożywanymi szkodliwymi używkami na świecie. W ciągu ostatnich 10 lat zebrano wiele informacji na temat patofizjologii uszkodzenia narządów związanego ze spożywaniem etanolu, co daje coraz wyraźniejszy obraz potencjalnych zagrożeń. Istnieje wyraźny związek między przewlekłym spożyciem alkoholu a rozwojem nowotworów górnego odcinka przewodu pokarmowego i wątroby. Coraz więcej dowodów wskazuje także na wzrost ryzyka rozwoju nowotworów jelita grubego i trzustki u osób spożywających etanol. Czynnikiem o najlepiej udowodnionym działaniu kancerogennym jest aldehyd octowy – pierwszy metabolit wytwarzany podczas rozkładu etanolu. Wykazuje on działanie mutagenne na DNA. Mechanizm kancerogennego działania etanolu na wątrobę obejmuje indukcję marskości wątroby, wzrost stresu oksydacyjnego związanego z etanolem, zmianę metylacji, redukcję kwasu retinowego, wzrost insulinooporności i wpływ na mikrobiotę oraz barierę jelitową. Coraz więcej dowodów wskazuje również na ścisły związek między ilością spożywanego alkoholu a ryzykiem rozwoju raka okrężnicy i odbytnicy. Rola alkoholu w rozwoju raka trzustki jest złożona i wciąż nie do końca wyjaśniona i może być modyfikowana przez czynniki środowiskowe, dietetyczne i genetyczne. Biorąc pod uwagę narastający problem otyłości, cukrzycy i zwiększające się spożycie alkoholu, niezbędne są dalsze badania nad rolą alkoholu w procesie kancerogenezy, nie tylko w przewodzie pokarmowym.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Basuroy S, Sheth P, Mansbach CM, et al. Acetaldehyde disrupts tight junctions and adherens junctions in human colonic mucosa: protection by EGF and L-glutamine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G367-G75.
- Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 599-612.
- Milic S, Mikolasevic I, Orlic L, et al. The role of iron and iron overload in chronic liver disease. *Med Sci Monit* 2016; 22: 2144-51.
- Alcohol and hormones. *Alcohol Alert* 1994; 26.
- Gordon GG, Southren AL, Vittek J, et al. The effect of alcohol ingestion on hepatic aromatase activity and plasma steroid hormones in the rat. *Metabolism* 1979; 28: 20-24.
- Blot WJ. Alcohol and cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 2119-23.
- Ratna A, Mandrekar P. Alcohol and cancer: mechanisms and therapies. *Biomolecules* 2017; 7: pii: E61.
- Jelski W1, Grochowska-Skiba B, Szmitkowski M. Alcohol dehydrogenase and the metabolism of ethanol in the brain. *Postepy Hig Med Dosw* 2007; 61: 226-30.
- Szymczak A, Niśkiewicz I, Krela-Kaźmierczak I, et al. Wpływ alkoholu na wybrane schorzenia przewodu pokarmowego. *Nowiny Lekarskie* 2009; 78: 222-7.
- Stradomska TJ. Peroksysomy – funkcje i zaburzenia metaboliczne. *Postepy Biochem* 2011; 57: 183-90.
- Scibior D, Czeczot H. Catalase: structure, properties, functions. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2006; 60: 170-80.
- Szczepańska E, Boratyński F. Microbial alcohol dehydrogenases – properties and their application. *Wiadomości Chemiczne* 2014; 68: 1049-71.
- Wojtukiewicz MZ, Sierko E. Alkohol a nowotwory. *Nowotwory* 2000; 50: 39-47.
- Malinowska I, Pawłowska J, Socha J, et al. Niedokrwiłość w chorobach wątroby ze szczególnym uwzględnieniem roli hepatydyny. *Med Sci Rev Hepatol* 2007; 7: 60-3.
- Dąbrowska M, Zielińska A, Nowak I, et al. Produkty utleniania lipidów jako potencjalny problem zdrowotny oraz analityczny. *Chemicz* 2015; 69: 89-94.
- Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011; 331: 1565-71.
- Wu WJ, Wolcott RM, Pruett SB. Ethanol decreases the number and activity of splenic natural killer cells in a mouse model for binge drinking. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271: 722-9.
- Huang X, Li X, Ma Q, et al. Chronic alcohol exposure exacerbates inflammation and triggers pancreatic acinar-to-ductal metaplasia through PI3K/Akt/IKK. *Int J Mol Med* 2015; 35: 653-63.
- Ninomiya T, Akbar SM, Masumoto T, et al. Dendritic cells with immature phenotype and defective function in the peripheral blood from patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1999; 31: 323-31.
- Testino G. The burden of cancer attributable to alcohol consumption. *Medica* 2011; 6: 313-20.
- Schulze K, Imbeaud S, Letouze E, et al. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nat Genet* 2015; 47: 505-11.
- 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. doi: 10.1016/j.alcohol.2008.03.131.
- Hartsock A, Nelson WJ. Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1778: 660-9.
- Hartleb M, Czech E. Alkoholowa choroba wątroby. *Prz Gastroenterol* 2007; 2: 92-100.
- Kasztelan-Szczerbińska B, Słomka M, Celiński K. Dysfunkcja bariery śluzówkowej jelit i endotoksemia – ogniwa kaskady zapalnej w alkoholowej chorobie wątroby. *Prz Gastroenterol* 2010; 5: 77-82.
- Altieri A, Bosetti C, Talamini R, et al. Cessation of smoking and drinking and the risk of laryngeal cancer. *Br J Cancer* 2002; 87: 1227-9.
- Homann N, Tillonen J, Rintamäki H, et al. Poor dental status increases acetaldehyde production from ethanol in saliva: a possible link to increased oral cancer risk among heavy drinkers. *Oral Oncol* 2001; 37: 153-8.
- Salaspuro V, Salaspuro M. Synergistic effect of alcohol drinking and smoking on in vivo acetaldehyde concentration in saliva. *Int J Cancer* 2004; 483: 480-3.
- Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 599-612.
- Fei SJ, Xiao SD. Diet and gastric cancer: a case-control study in Shanghai urban districts. *Chin J Dig Dis* 2006; 7: 83-8.
- Jedrychowski W, Wahrendorf J, Popiela T, et al. A case-control study of dietary factors and stomach cancer risk in Poland. *Int J Cancer* 1986; 37: 837-42.
- You WC, Blot WJ, Chang YS, et al. Diet and high risk of stomach cancer in Shandong, China. *Cancer Res* 1988; 48: 3518-23.
- Nomura A, Grove JS, Stemmermann GN, et al. A prospective study of stomach cancer and its relation to diet, cigarettes, and alcohol consumption. *Cancer Res* 1990; 50: 627-31.
- Ang TL, Fock KM. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Med J* 2014; 55: 621-8. doi: 10.11622/smedj.2014174
- Jokelainen K, Matysiak-Budnik T, Mäkitalo H, et al. High intracolonic acetaldehyde values produced by a bacteriocolon pathway for ethanol oxidation piglets. *Gut* 1996; 39: 100-4.
- Park JY, Dahm CC, Keogh RH, et al. Alcohol intake and risk of colorectal cancer: Results from the UK Dietary Cohort Consortium. *Br J Cancer* 2010; 103: 747-56.
- Ferrari P, Jenab M, Norat T, et al. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2007; 121: 2065-72.
- Bongaerts BW, van den Brandt PA, Goldbohm RA, et al. Alcohol consumption, type of alcoholic beverage and risk of colorectal cancer at specific subsites. *Int J Cancer* 2008; 123: 2411-7.
- Go VL, Gukovskaya A, Pandol SJ. Alcohol and pancreatic cancer. *Alcohol* 2005; 35: 205-11.

PRACA POGLĄDOWA

Znaczenie diagnostyczne autoprzeciwciał w chorobach wątroby i dróg żółciowych

The diagnostic importance of autoantibodies in liver and bile ducts diseases

Dorota Kozielowicz

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarski, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med. Dorota Kozielowicz, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarski, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, tel./faks: +48 52 325 56 05, e-mail: d.kozielowicz@wsoz.pl

STRESZCZENIE

Immunodiagnostyka odgrywa coraz większą rolę w ustalaniu rozpoznania choroby, jej patogenezę, a nierzadko także możliwości leczenia. Spośród różnych technik wykrywania autoprzeciwciał metoda immunofluorescencji pośredniej (*indirect immunofluorescence* – IIF), w której stosuje się świeżo mrożone tkanki gryzoni jako źródło antygenów, pozostaje złotym standardem wykrywania przeciwciał związanych z chorobami wątroby. Testy immunoenzymatyczne ELISA lub immunoblot są wykorzystywane do potwierdzenia lub weryfikacji wyników uzyskanych metodą IIF. W pracy dokonano przeglądu najważniejszych autoprzeciwciał stosowanych w diagnostyce chorób wątroby i dróg żółciowych, ze szczególnym uwzględnieniem chorób autoimmunizacyjnych. Przedstawiono również zarys metod laboratoryjnych służących do ich wykrywania.

SŁOWA KLUCZOWE: autoprzeciwciała, autoimmunizacyjne choroby wątroby, metoda immunofluorescencji pośredniej.

ABSTRACT

Immunodiagnostic plays an important role in determining the diagnosis of the disease, its pathogenesis and often also the treatment options. Of the various autoantibody detection techniques, indirect immunofluorescence method (IIF) using fresh frozen rodent tissues as a source of antigens remains the gold standard for the detection of the liver-related antibodies. Enzyme-linked immunosorbent assay ELISA or immunoblot tests are used to confirm or verify results obtained with the IIF method. The present paper provides a clinical-practice oriented overview on liver and bile ducts serology focusing on autoimmune liver diseases. An outline of laboratory methods for detecting them is also presented.

KEY WORDS: autoantibodies, autoimmune liver disease, indirect immunofluorescence method.

WSTĘP

Przeciwciała (immunoglobuliny) to glikoproteiny syntetyzowane przez komórki plazmatyczne, czyli pobudzone limfocyty B w przebiegu odpowiedzi odpornościowej typu humoralnego. Charakteryzuje je zdolność do swoistego rozpoznawania antygenów. Autoprzeciwciała to immunoglobuliny skierowane przeciwko własnym antygenom organizmu. W zależności od ich swoistości wyróżnia się autoprzeciwciała organospecyficzne, które są związane z chorobami autoimmunizacyjnymi określonego narządu lub bez swoistości narządowej występujące w chorobach układowych. Autoprzeciwciała są istotnym czynnikiem

w rozpoznawaniu chorób autoimmunizacyjnych, ale ich powstawanie jest związane z każdym procesem, w którym dochodzi do uszkodzenia tkanek, niezależnie od jego etiologii. Mogą się więc pojawić w stanach zapalnych niezwiązanych z autoimmunizacją, a także na pewnym, niskim poziomie u osób zdrowych. Wynika to z odkrywania autoantygenów i indukcji autoreaktywnych limfocytów podczas obumierania i wymiany komórek. Powstałe wówczas kompleksy antygen–przeciwciało są usuwane przy udziale dopełniacza, a autoreaktywne limfocyty eliminowane poprzez mechanizmy tolerancji centralnej i obwodowej [1].

Wątroba jest głównym narządem immunologicznym biorącym udział w regulacji wrodzonej i nabytej

odpowiedzi odpornościowej. Jej układ odpornościowy jest poddany stałej, wysokiej ekspozycji na krążące antygeny pokarmowe i endotoksyny mikroflory jelitowej, dla których pozostaje tolerancyjny. W tolerancji immunologicznej w wątrobie pośredniczy szereg wyspecjalizowanych komórek prezentujących antygen, w tym komórki dendrytyczne, komórki Kupffera, komórki śródbłonna i komórki gwiaździste. Komórki te są zdolne do prezentowania antygenów limfocytom T, przez co prowadzą do apoptozy, anergii lub różnicowania się komórek T w regulatorowe limfocyty T. Z drugiej strony układ odpornościowy wątroby musi być zdolny do reagowania na patogeny i nowotwory, a zatem wyposażony w mechanizmy pozwalające na zniesienie tolerancji immunologicznej. Wątroba jest miejscem akumulacji wielu wrodzonych populacji limfocytów, w tym komórek NK, limfocytów T CD56 (+), limfocytów T $\gamma\delta$ i niezmiennych komórek T związanych z błoną śluzową (*mucosal associated invariant T cell* – MAIT). Rozpoznają one konserwatywne metabolity pochodzące z drobnoustrojów i komórek gospodarza i odpowiadają poprzez zabijanie komórek docelowych lub promowanie różnicowania i/lub aktywacji innych komórek układu odpornościowego. Ostateczny wynik wewnątrzwątrobowej odpowiedzi immunologicznej zależy od funkcjonalnej różnorodności makrofagów i komórek dendrytycznych, a także równowagi między populacjami komórek T zapalnych i przeciwwapalnych [2].

W pracy dokonano przeglądu najważniejszych autoprzeciwciał wykorzystywanych w diagnostyce chorób wątroby i dróg żółciowych, ze szczególnym uwzględnieniem chorób autoimmunizacyjnych. Przedstawiono również zarys metod laboratoryjnych służących do ich wykrywania.

METODY WYKRYWANIA AUTOPRZECIWCIAŁ WYKORZYSTYWANYCH W DIAGNOSTYCE IMMUNOLOGICZNEJ CHOROÓB WĄTROBY

Immunodiagnostyka odgrywa coraz większą rolę w ustalaniu rozpoznania choroby, jej patogenety, a nie rzadko także możliwości leczenia. Pozwala również monitorować jej przebieg oraz skuteczność prowadzonej terapii. Zasadnicze znaczenie ma dobranie odpowiednich metod badawczych służących określeniu wybranych parametrów układu immunologicznego oraz jego reakcji na patogeny. W patologii wątroby są to najczęściej autoprzeciwciała o określonej swoistości.

Istnieje kilka technik wykrywania autoprzeciwciał. Spośród nich metoda immunofluorescencji pośredniej (*indirect immunofluorescence* – IIF), w której stosuje się świeżo mrożone tkanki (przechowywane

w temp. -20°C przez 4–8 tygodni) kilku narządów (głównie nerek, wątroby i żołądka) gryzoni (zwykle szczurów) jako źródła antygenów, pozostaje złotym standardem wykrywania autoprzeciwciał związanych z chorobami wątroby. Umożliwia ona równoczesne wykrycie przeciwciał przeciwnukleowych (*anti-nuclear antibodies* – ANA), przeciwko mięśniom gładkim (*anti-smooth muscle antibodies* – ASMA), przeciwko mikrosomom nerki i wątroby (*anti-liver kidney microsomes* – anty-LKM 1), przeciwko mitochondriom (*anti-mitochondrial antibodies* – AMA) i przeciwko cytozolowi hepatocytów typu 1 (*anti-liver cytosolic antigen 1* – anty-LC-1), jeśli anty-LKM 1 są nieobecne [3–5]. Także linie komórek ludzkich zawierające dany antygen, np. ludzkie komórki nabłonkowe raka krtani linii HEP-2 (*human larynx epithelioma cancer type-2 cell line*) dla wykrycia przeciwciał przeciwnukleowych, tzw. ANA HEP-2, znalazły zastosowanie w diagnozowaniu chorób wątroby. Wykorzystanie metody IIF do badania utrwalonych etanolem ludzkich granulocytów pochodzących od dawców krwi grupy 0 pozwala wykryć przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – ANCA).

Metoda IIF ze względu na niski koszt, możliwość jednoczesnego wykrywania lub wykluczania obecności wielu autoprzeciwciał podczas jednej inkubacji oraz detekcję autoprzeciwciał nietypowych o nieznanym specyficyzacji stosowana jest w testach przesiewowych. Z drugiej strony jest czasochłonna, niedostatecznie wystandardyzowana i wymaga doświadczonego personelu przy odczycie wyniku. Istotne znaczenie ma także wysoka jakość zwierzęcego substratu. W używanych w rutynowej praktyce laboratoryjnej testach komercyjnych może ona być różna. Wynika to ze stosowania utrwalaczy wydłużających ich okres trwałości. Efektem jest zwiększenie wybarwienia tła, co skutkuje trudnościami w interpretacji wzorów fluorescencji i niską powtarzalnością testu [6]. Metoda IIF należy do półilościowych. Wynik jest wyrażony poprzez największe rozcieńczenie surowicy powodujące dodatnią reakcję, tj. widoczne świecenie pod mikroskopem fluorescencyjnym [7].

Najpopularniejsza w medycynie metoda immunoenzymatyczna (*enzyme-linked immunosorbent assay* – ELISA) jest coraz częściej wykorzystywana do wykrywania autoprzeciwciał w chorobach wątroby, głównie jako technika uzupełniająca lub potwierdzająca. Wyjątek do niedawna stanowiło wykrywanie przeciwciał przeciwko rozpuszczalnemu antygenowi wątrobowemu lub antygenowi wątrobowo-trzustkowemu (*anti-soluble liver antigen/liver pancreas antigen* – anty-SLA/LP), które było możliwe tylko dzięki niej. Obecnie dysponujemy również testem IIF z komórkami transfekowanymi plazmidem kodującym to białko. Metoda ELISA mimo prostoty wykonania (zautomaty-

zowanie) jest dość kosztowna. Ponadto w jednym badaniu można ocenić tylko jeden typ autoprzeciwciała. Odczyt fotometryczny jest jednak obiektywny, a wynik ilościowy.

Immunoblotting (*Western blot*) jest metodą molekularną, która podobnie jak technika ELISA nie jest zalecana do badań przesiewowych, tylko do jednoczesnego różnicowania i potwierdzenia obecności wielu autoprzeciwciał [3, 8]. Zawarte w badanej surowicy autoprzeciwciała reagują z naniesionymi linijnie na specjalne paski testowe wysoko oczyszczonymi autoantygenami. Powstałe połączenia w drugim etapie reakcji ulegają wiązaniu z przeciwciałami drugorzędowymi sprzężonymi z enzymem, który katalizuje reakcję barwną. Metoda jest zautomatyzowana, odczyt obiektywny, fotometryczny, a wynik półilościowy.

W metodzie radioimmunologicznej (*radioimmunoassay* – RIA) do detekcji powstałego połączenia antygen–przeciwciało wykorzystuje się mysie przeciwciało sprzężone z izotopem. Technika ta charakteryzuje się bardzo dużą czułością i służy do wykrywania przeciwciał znajdujących się w surowicy w niewielkich ilościach, np. przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA (dsDNA) [9].

Najbardziej obecnie stosowaną techniką jest nefelometria. Wykorzystuje się ją do ilościowego oznaczenia podklasy IgG4 przeciwciał klasy IgG. Polega ona na pomiarze zmętnienia, które jest wprost proporcjonalne do liczby cząsteczek wywołujących mętność roztworu. Powstające w pierwotnie klarownym roztworze kompleksy antygen–przeciwciało powodują jego zmętnienie. Natężenie światła rozproszonego jest wprost proporcjonalne do stężenia cząsteczek rozpraszających (kompleksów). Pomiar światła rozproszonego jest funkcją ilości badanego antygenu w analizowanym roztworze, wykrywanego przez swoiste przeciwciała. Odczyt badania następuje na podstawie krzywej kalibracyjnej [10].

PRZEGLĄD AUTOPRZECIWCIAŁ WYSTĘPUJĄCYCH W CHOROBAH WĄTROBY

Wśród autoprzeciwciał związanych z chorobami wątroby zwykle wyróżnia się dwie grupy: autoprzeciwciała bez swoistości narządowej: ANA, ASMA, AMA, anty-LKM 1, 3, oraz autoprzeciwciała swoiste dla wątroby: anty-SLA/LP i przeciwciała przeciwko receptorowi asialoglikoproteinowemu (*anti-asialoglycoprotein receptor* – ASGPR) [11]. Ich obecność jest niezbędna w procesie diagnozowania autoimmunizacyjnych chorób wątroby, m.in. autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby (*autoimmune hepatitis* – AIH), pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (*primary biliary cholangitis*

– PBC) i pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (*primary sclerosing cholangitis* – PSC), lub określaniu rokowania [12]. Niektóre z nich są także wykrywane w surowicy pacjentów z alkoholową chorobą wątroby (*alcoholic liver disease* – ALD), niealkoholową tłuszczeniową chorobą wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD), wirusowymi zapaleniami wątroby, uszkodzeniem wątroby wywołanym lekami (*drug-induced liver injury* – DILI) czy rakiem wątrobowokomórkowym (*hepatocellular carcinoma* – HCC), a niekiedy nawet u osób zdrowych (tab. 1).

Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA)

Obecność ANA (i/lub ASMA) jest niezbędna do rozpoznania AIH typu 1 (AIH-1), choć nie są one swoiste dla tej choroby i wykazują szeroki zakres niejednorodności pod względem swoistości antygenowej [13]. Metoda IIF z wykorzystaniem świeżo mrożonych skrawków tkanek trzech narządów gryzoni jest rekomendowana jako badanie przesiewowe służące do ich wykrycia. Następnie każdy dodatni wynik powinien być potwierdzony testem IIF z komórkami linii HEp-2. Nie należy go jednak stosować zamiennie w badaniach przesiewowych ze względu na częste wykrywanie przeciwciał przeciwjądrowych w niskim mianie (< 1 : 40) u zdrowych osób. ANA reagują ze stałymi i rozpuszczalnymi antygenami jądra komórkowego, takimi jak jądrowy DNA, jądrowe białka strukturalne i funkcjonalne, centromery, i wywołują różne wzory fluorescencji na komórkach linii HEp-2: homogeny, plamisty, jąderkowy, błonowy i centromerowy. Pierwszy z nich występuje najczęściej u pacjentów z AIH-1. Należy jednak podkreślić, że ani żaden pojedynczy typ świecenia, ani ich kombinacja nie są patognomoniczne dla AIH. W związku z tym badanie różnych schematów wybarwienia ANA nie ma znaczenia klinicznego ani diagnostycznego w rutynowej praktyce [8, 13].

Przeciwciała przeciwjądrowe o typie świecenia „wielu punktów jądrowych” (*multiple nuclear dots*) i „błony jądrowej” (*rim-like membranous*) na komórkach HEp-2 są specyficzne dla PBC. Częstość ich występowania waha się od 9,4% do 41,2% [14]. Za typ świecenia *multiple nuclear dots* są odpowiedzialne przeciwciała przeciwko białkom jądrowym, w tym sp100 i sp140 (*nuclear body proteins*), białkom białaczki promielocytowej (*promyelocytic leukemia proteins* – PML), małym modyfikatorom związanym z ubikwityną (*small ubiquitin-related modifiers* – SUMO), podczas gdy za typ świecenia *rim-like membranous* głównie przeciwciała skierowane przeciwko kompleksom porów jądrowych (glikoproteinie 210 kDa, nukleoporynie p62) [15–21]. Przeciwciała te odgrywają istotną rolę w diagnostyce przypadków PBC przebiegających

TABELA 1. Autoprzeciwciała w chorobach wątroby i dróg żółciowych

Auto-przeciwciało	Antygen docelowy	Choroby wątroby, w których występuje	Częstość występowania	Znaczenie kliniczne
ANA	histony	AIH-1 PBC	20–50%	H3 dominujący w AIH-1
	chromatyna	AIH-1		wyższy poziom IgG
	dsDNA	AIH-1	do 20%	aktywność choroby, niekorzystne rokowanie
	centromer	PBC AIH-1 HCV (rzadko)	20% 4–5%	uzupełniający wskaźnik w PBC bez AMA
ASMA	hnRNA	AIH-1	85%	właściwe dla AIH-1
	aktyna	AIH-1	41%	diagnostyczny wskaźnik AIH-1
	miozyna	HCV	4–78%	
	tubulina	ALD		
anty-LKM 1	CYP2D6	AIH-2 HCV	60% 0–13%	diagnostyczny wskaźnik AIH-2
	CYP2A6	HCV (rzadko)		
anty-LKM 2	CYP2C9	zapalenie wątroby indukowane kwasem tienylowym		aktualnie nie dotyczy (lek wycofany z rynku)
anty-LKM 3	UGT1A2	HDV AIH-2 (rzadko) HCV (rzadko)	13–15% 10%	
anty-LC-1	formiminotransferaza cyklodeaminazy	AIH-2 HCV (rzadko)	30%	diagnostyczny wskaźnik AIH-2
anty-SLA/LP	supresor UGA-tRNP	AIH-1	10–20%	aktywność choroby, nawrót po zakończeniu leczenia
pANCA	mieloperoksydaza	AIH-1		
pANNA	nieokreślony	AIH-1	50-96%	
	laktoferyna	AIH-1, PBC, PSC, HCV		
	50 kD <i>myeloid-specific nuclear envelope protein</i>	PSC AIH-1	94%	
AMA	PDH-E2	PBC AIH (rzadko) HCV (rzadko) ostra niewydolność wątroby	90–95% 8–12%	diagnostyczny wskaźnik PBC
anty-ASGPR	receptor asialoglikoproteinowy	AIH-1 AIH-2 PBC HBV, HCV, HDV, zapalenie wątroby indukowane lekami	24–88% 16–57% 33%	aktywność choroby, nawrót po zakończeniu leczenia
anty-GP2IgA	glikoproteina 2	PSC	46–71%	związek z rozwojem CCC, zwiększoną śmiertelnością
IgG4		cholangiopatia IgG4-zależna PSC rak dróg żółciowych	70% 10–12% 10%	

ANA – przeciwciała przeciwjądrowe, ASMA – przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim, anty-LKM 1, LKM 2, LKM 3 – przeciwciała przeciwko mikrosomom nerki i wątroby, AMA – przeciwciała przeciwko mitochondriom, anty-LC-1 – przeciwciała przeciwko cytozolowi hepatocytów typu 1, anty-SLA/LP – przeciwciała przeciwko rozpuszczalnemu antygenowi wątrobowemu lub antygenowi wątrobowo-trzustkowemu, pANCA – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów, anty-ASGPR – przeciwciała przeciwko receptorowi asialoglikoproteinowemu, anty-GP2IgA – przeciwciała klasy IgA przeciwko glikoproteinie 2, hnRNA – heterogeny jądrowy RNA, dsDNA – dwuniciowy DNA, 50 kD specyficzne dla szpiku białko otoczki jądrowej, CYP – cytochrom p450, UGT1A2 – UDP-glukuronylotransferaza, PDH-E2 – dehydrogenaza pirogronianowa, AIH-1 – autoimmunizacyjne zapalenie wątroby typu 1, PBC – pierwotne zapalenie dróg żółciowych, ALD – alkoholowa choroba wątroby, AIH-2 – autoimmunizacyjne zapalenie wątroby typu 2, PSC – pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, CCC – rak dróg żółciowych

bez obecności AMA. Dotyczy to ok. 5–10% pacjentów. U połowy z nich będą obecne swoiste dla PBC przeciwciała przeciwnajdrowe. Wykrywane są metodą IIF, a potwierdzane testem immunoblot.

Przeciwciała przeciwnajdrowe występują także u ok. 10–40% pacjentów przewlekłe zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) [22]. Jest to spowodowane głównie zjawiskiem molekularnej mimikry między antygenami własnymi a antygenami wirusa. Wykazano ją między poliproteiną HCV a histonem H2A lub białkiem replikacyjnym człowieka [23]. W teście IIF na komórkach HEp-2 najczęściej stwierdzano plamisty typ świecenia. Ponadto wykrywa się je w ostrej niewydolności wątroby, NAFLD, DILI i HCC.

Przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim (ASMA)

Przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim są auto-przeciwciałami skierowanymi przeciwko różnym strukturalnym cytoszkieletu, takim jak mikrowłókna (aktyna i miozyna), filamenty pośrednie (wimentyna i desmina) i mikrotubule (tubulina). Fibrylarna aktyna (F-aktyna) jest najważniejszym autoantygenem docelowym u chorych na AIH-1, a przeciwciała przeciwko niej (*anti-F-actin*) serologicznym markerem choroby. Występują u ok. 41% pacjentów [24]. ASMA są zwykle identyfikowane za pomocą metody IIF z wykorzystaniem mrożonych skrawków tkanek szczura (żóładek, nerki) jako substratów. Metoda zapewnia najlepszą dokładność. W tkance nerek uzyskuje się trzy dominujące wzory fluorescencji: v (pozytywny w ścianie naczyń, gdzie v oznacza naczynie – *vessel*), vg (pozytywny w ścianie naczyń i mezangium kłębuszka, gdzie g oznacza kłębuszek – *glomerulus*) i vgt (pozytywny w kanalikach nerkowych wraz ze ścianą naczyń i mezangium kłębuszka, gdzie t oznacza kanalik – *tubule*). Zastosowanie nerki jako substratu daje możliwość identyfikacji wzorów ASMAvg i ASMAvgt, które są bardziej swoiste niż ASMAv, ale nie patognomoniczne dla AIH. Ponadto wykazano, że ASMAvgt reagują w 80% z F-aktyną [13]. Identyfikacji ASMA/*anti-F-actin* można również dokonać za pomocą testów ELISA [13].

ASMA, jak wcześniej wspomniano, nie są autoprzeciwciałami swoistymi dla AIH-1. Występują u 10–20% pacjentów przewlekłe zakażonych HCV. Jednak u większości z nich nie wykazują reaktywności z F-aktyną [25, 26].

Przeciwciała przeciwko mikrosomom nerki i wątroby (anty-LKM)

Dotychczas zidentyfikowano trzy typy autoprzeciwciał przeciwko LKM w zależności od rodzaju auto-

antygenów w kanalikach bliższych nerki i cytoplazmie hepatocytów, przeciwko którym są skierowane [27, 28].

Monooksygenaza cytochromu p450 2D6 (CYP2D6) jest głównym, docelowym antygenem dla przeciwciał przeciwko mikrosomom nerki i wątroby typu 1 (anty-LKM 1). Wykazano jego związek z AIH typu 2 (AIH-2) i przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (PZW C). U pacjentów z PZW C i allotypem HLA B51 wykryto mimikrę molekularną między sekwencją 252-271 CYP2D6 a glikoproteiną powierzchniową E1 wirusa, odpowiedzialną za reakcję krzyżową z anty-LKM 1. Dalsze badania udowodniły jednak, że nie tylko ona jest odpowiedzialna za obecność anty-LKM 1. Zidentyfikowano następne autoantygeny (CYP2A6, CYP2E1 i CYP3A4) dla anty-LKM 1, wykazując tym samym, że wirus sam ma zdolność wyzwalań, promowania i utrwalania reakcji autoimmunologicznych. Obecnie uważa się, że obecność anty-LKM 1 u chorych przewlekłe zakażonych HCV nie jest wyłącznie wynikiem serologicznej reakcji krzyżowej, ale także procesu autoimmunologicznego wzbudzonego przez wirusa [29–33].

CYP2C9 został zidentyfikowany jako docelowy antygen dla przeciwciał przeciwko LKM typu 2 (anty-LKM 2). Wykryto je w surowicy pacjentów z zapaleniem wątroby wywołanym kwasem tienylowym (diuretyk pętlowy stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego). Lek ten z powodu swojej hepatotoksyczności został wycofany z rynku na początku lat 80. ubiegłego wieku.

UDP-glukuronylotransferaza (UGT 1) stanowi docelowy autoantygen dla przeciwciał przeciwko LKM typu 3 (anty-LKM 3). Wyizolowano je u ok. 13% chorych przewlekłe zakażonych HDV, a także u 5–10% pacjentów z AIH-2. W tej ostatniej grupie występowało w sposób izolowany lub w kombinacji z anty-LKM 1 [34].

Ponadto przeciwciała przeciwko mikrosomom nerki i wątroby są wykrywane w autoimmunologicznym zespole niedoczynności wielogruzołowej typu 1 (*autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy* – APECED), charakteryzującym się współwystępowaniem zaburzeń endokrynologicznych typu niedoczynności (najczęściej przytarczyc i kory nadnerczy), drożdżycy błon śluzowych i skóry oraz dystrofii ektodermalnej.

Przeciwciała przeciwko rozpuszczalnemu antygenowi wątrobowemu/antygenowi wątrobowo-trzustkowemu (anty-SLA/LP)

Przeciwciała przeciwko antygenowi wątrobowo-trzustkowemu początkowo uznawano za marker serologiczny AIH typu 3 (AIH-3) [35, 36]. Zidentyfikowane później przeciwciała przeciwko rozpuszczalnemu antygenowi wątrobowemu proponowano

również powiązać z AIH-3 [37]. Potem okazało się, że wykryte autoprzeciwciała są identyczne. Badania kliniczne, serologiczne i genetyczne prowadzone w następnych latach udowodniły, że nie ma podstaw, aby pacjentów z AIH i obecnością anty-SLA wyodrębnić i klasyfikować jako nowy typ autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby [38]. Obecnie wiadomo, że przeciwciała anty-SLA są wysoce swoiste dla AIH, choć z wykorzystaniem rutynowych technik, tj. testu ELISA lub immunoblot, wykrywalne tylko u ok. 10–20% pacjentów. Użycie wysoko czułego testu z radioligandami (*high sensitivity radioligand assay*) pozwala na ich detekcję u 58% chorych z AIH typu 1 i 2. Molekularnym celem jest kompleks białkowy związany z supresorem UGA-tRNP [12, 39–41]. Ponadto anty-SLA są rzadko izolowane u pacjentów z PSC [42, 43]. Vitozzi i wsp. wykazali ich obecność u 10% chorych z PZW C, częstszą w przypadku równoczesnej obecności anty-LKM 1 [44]. Wyniki tych badań nie zostały jednak potwierdzone przez innych badaczy.

Przeciwciała przeciwko mitochondriom (AMA)

Przeciwciała przeciwko mitochondriom są uznawane za specyficzny i czuły marker diagnostyczny PBC. Ich obecność stwierdza się u 90–95% chorych. Wyróżnia się 9 typów AMA (M1–M9), z których 4 są wykrywane w surowicy pacjentów z PBC: M2, M4, M8 i M9. AMA-M2 rozpoznają silnie konserwatywne regiony kompleksu dehydrogenazy wewnętrznej błony mitochondrium, w skład którego wchodzi dehydrogenaza pirogronianowa (PDH-E2), dehydrogenaza rozgałęzionych α -ketokwasów (BCOADC-E2) i dehydrogenaza α -ketoglutaranu (OGDH-E2). AMA-M2 selektywnie reaguje ze składową E2 łańcuchów poszczególnych enzymów. Najczęściej wykrywa się AMA-M2 skierowane przeciwko podjednostce PDH-E2, dlatego za główny autoantygen uznaje się składową E2 dehydrogenazy pirogronianowej. Występuje on u 90% chorych na PBC. Ponadto AMA-M2 można wykryć u chorych z zespołem nakładania PBC-AIH, w chorobach reumatologicznych (zespół Sjögrena, twardzina układowa), a także w chorobach niezwiązanych z wątrobą, takich jak bezobjawowa bakteremia u kobiet, trąd i gruźlica płuc [45–47]. Leung i wsp. wykazali obecność autoprzeciwciał przeciwko PDC-E2, BCOAD-E2 i OGDH-E2 u 40% chorych z ostrą niewydolnością wątroby. Co ciekawe, po odzyskaniu rezerwy wątrobowej obserwowano ich natychmiastowe zanikanie. Odkrycie to potwierdza hipotezę, że stres oksydacyjny uszkadzający wątrobę wyzwała produkcję AMA [48].

Przeciwciała przeciwko mitochondriom są rutynowo badane metodą IIF, w której substratem są wycinki nerki szczura ze względu na dużą zawartość mitochon-

driów w komórkach kanalików proksymalnych i dystalnych. Następnie uzyskane wyniki potwierdza się lub weryfikuje, jeżeli istnieją wątpliwości, testem ELISA albo immunoblot. Jako antygen coraz częściej wykorzystywany jest w nich czuły rekombinant MIT 3, który uzyskano dzięki technice inżynierii genetycznej z połączenia PDH-E2, BCOADC-E2 i OGDH-E2 [49–52].

Pozostałe autoprzeciwciała AMA-M4, AMA-M7 i AMA-M9, dla których autoantygenami są odpowiednio oksydaza tiolowa, flawoproteiny mitochondrialne i fosforylaza glukanowa, zwykle towarzyszą AMA-M2.

Przeciwciała przeciwko cytozolowi hepatocytów typu 1 (anty-LC-1)

Autoprzeciwciała anty-LC-1 występują u ok. 30% pacjentów z AIH-2, często łącznie z anty-LKM 1. U 10% chorych mogą być jedynym markerem choroby. Rzadko są wykrywane u pacjentów przewlekłe zakażonych HCV [53, 54]. Formiminotransferaza cyklodeaminazy jest docelowym autoantygenem dla anty-LC-1. W ich obecności dochodzi do wybarwienia cytoplazmy hepatocytów okołowrotnych. W 50% anty-LC-1 współistnieją z anty-LKM 1, które reagują jednolicie z cytoplazmą hepatocytów w całym zraziku, przesłaniając wzór fluorescencji w tkance wątroby szczura spowodowany obecnością anty-LC-1. W związku z tym zastosowanie IIF jako jedynej metody do wykrywania anty-LC-1 jest niewystarczające. Zazwyczaj ich obecność potwierdza się testami ELISA lub immunoblot.

Przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA)

Przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów są skierowane przeciwko cytoplazmatycznym składnikom granulocytów obojętnochłonnych. Wyróżnia się dwa typy przeciwciał w zależności od wzoru fluorescencji granulocytów utrwalonych etanolem użytych jako substrat w metodzie IIF: okołojądrowy (pANCA) i cytoplazmatyczny (cANCA). Głównym docelowym autoantygenem dla pANCA jest mieloperoksydaza. Istnieje wiele drugorzędnych autoantygenów, wśród nich elastaza specyficzna dla granulocytów, katepsyna G, lizozym, laktoferyna. pANCA są obecne u pacjentów z PSC (i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego jako chorobą związaną z PSC), AIH-1 i mikroskopowym zapaleniem naczyń. U części chorych z PSC, AIH-1, PBC występują pANCA wykazujące nietypowy wzór fluorescencji obejmujący zarówno obwodowe części, jak i liczne punkty wewnątrz jądra. Określa się je mianem pANNA (*perinuclear antineutrophil nucleus antibodies*), a autoantygenem dla nich jest izotyp 5 β -tubuliny wchodzącej w skład poru jądra.

Częstość występowania ANCA u pacjentów z PSC przebiegającym z zajęciem dużych dróg żółciowych sięga 94%. Ich rozpowszechnienie w postaci choroby obejmującej małe przewody żółciowe (*small duct* PSC) jest nieznane. W jednym z niedawno opublikowanych badań wśród 241 norweskich pacjentów z PSC wzory barwienia dla ANCA, pANCA, cANCA stwierdzono odpowiednio u 80%, 70% i 5% z nich. Wykazano, że pacjenci ANCA-dodatni byli młodszy w momencie rozpoznania choroby i rzadziej występował u nich rak dróg żółciowych (9% vs 19%, $p = 0,047$) w porównaniu z badanymi pacjentami ANCA-ujemnymi [55].

U chorych na AIH-1 częstość występowania pANCA waha się od 40% do 96%. Niekiedy mogą być one jedynymi wykrywalnymi autoprzeciwciałami. Aktualne wytyczne zalecają ich oznaczanie metodą IIF w każdym przypadku podejrzenia AIH, gdy „klasyczne” autoprzeciwciała (ANA, ASMA, anty-LKM 1, anty-LC-1, anty-SLA/LP) są niewykrywalne [6, 13]. Około 11–33% pacjentów z PBC ma wykrywalne ANCA w surowicy krwi [56, 57]. cANCA rzadko występują w chorobach wątroby (AIH-1), natomiast często w ziarniniakowości Wegenera. Autoantygenem dla nich jest proteinaza 3 [58, 59].

Przeciwciała przeciwko receptorowi asialoglikoproteinowemu (anty-ASGPR)

Receptor ASGPR jest glikoproteiną przezbłonową, która została zidentyfikowana jako autoantygen specyficzny dla wątroby. Przeciwciała przeciwko ASGPR często występują w surowicy pacjentów z AIH-1 i 2, choć nie są swoiste dla tej choroby. Ich wartość diagnostyczna wzrasta w przypadku AIH seronegatywnego dla konwencjonalnych autoprzeciwciał, w tym ANA, ASMA, anty-LKM 1 i anty-SLA/LP. Ponadto wykazano ich obecność u pacjentów z PBC, wirusowym zapaleniem wątroby typu B, D, C, alkoholową chorobą wątroby, niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (*nonalcoholic steatohepatitis* – NASH) i DILI. Do wykrycia anty-ASGPR najczęściej wykorzystuje się metodę EIA, RIA lub immunoblot. Testy nie są jednak wystandaryzowane. W dostępnym komercyjnym teście ELISA jako docelowy autoantygen został użyty oczyszczony króliczy ASGPR [60–64]. Dotychczasowe próby zastosowania rekombinowanego ASGPR zakończyły się niepowodzeniem [65].

Przeciwciała przeciwko mikrosomom wątroby (anty-LM)

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby może się rozwinąć u 10–20% pacjentów z zespołem niedoczynności wielogrzuczołowej typu 1 (APECED). Mutacja

w genie *AIRE* reguluje powstanie anty-LM (*anti-liver microsomal antibodies*). Przeciwciała te są skierowane przeciwko różnym białkom kompleksu cytochromu p450, m.in. CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, oraz dekarboksylazie aromatycznych L-aminokwasów (*aromatic-L-amino acid decarboxylase* – AADC). W metodzie IIF wykazują wzór fluorescencji zbliżony do anty-LKM z wybarwieniem okołowrotnych hepatocytów i kanalików nerek. W jednym z badań u chorych z APECED stwierdzono częste występowanie anty-CYP2A6, natomiast anty-CYP1A2 wykrywano tylko u pacjentów z APECED i AIH. Zatem uważa się, że anty-CYP1A2 mogą być wykorzystywane jako specyficzny marker dla AIH u chorych z APECED, aczkolwiek ich czułość jest niska, natomiast anty-CYP2A6 mogłyby być używane jako wskaźnik APECED w przypadku ich wykrycia u pacjentów z AIH [66]. Autoprzeciwciała przeciwko drugiemu z autoantygenów wątrobowych (anty-AADC) związanych z APECED występują u 92% chorych z zapaleniem wątroby i 88% z bielactwem [67].

ZNACZENIE KLINICZNE AUTOPRZECIWCIAŁ W PRZEWIDYWANIU AKTYWNOŚCI CHOROBY WĄTROBY I/LUB WSPÓŁISTNIEJĄCYCH CHOROÓB AUTOIMMUNIZACYJNYCH

Przeciwciała przeciwjądrowe

U większości chorych na AIH-1 obserwuje się zanikanie przeciwciał przeciwjądrowych w czasie terapii immunosupresyjnej. Nie wpływa to jednak na ostateczny rezultat leczenia. Ponadto wykazano, że obecność autoprzeciwciał w momencie rozpoznania choroby oraz ich miana w czasie jej trwania nie są czynnikami prognostycznymi. Dodatkowo miana ANA i ASMA stwierdzane u chorych przed transplantacją wątroby wydają się nie mieć wpływu na nawrót choroby w przeszczepionym narządzie. W związku z tym uznaje się powszechnie, że wykrycie ANA oraz ASMA ma większe znaczenie diagnostyczne niż prognostyczne, z pewnymi wyjątkami. Obecność przeciwciał przeciwko chromatynie u pacjentów z AIH-1 uznano za zwiastun nawrotu choroby po zakończonym leczeniu. Ponadto chorzy ci charakteryzowali się wyższym poziomem IgG. Podobnie wykrycie przeciwciał przeciwko dsDNA było skojarzone z wyższym poziomem IgG i częstszym niepowodzeniem steroidoterapii. Pojawienie się przeciwciał przeciwko Ro52 wyłącznie lub w połączeniu z anty-SLA pogarszało rokowanie [68–70].

Odmienne prezentuje się znaczenie ANA u chorych na pierwotne zapalenie dróg żółciowych. ANA specyficzne dla PBC mogą być wykorzystane do oceny

aktywności choroby lub świadczyć o współistnieniu zakażeń. Przeciwciała przeciwko gp210 związane z ciężkim przebiegiem klinicznym choroby i uznano za czynnik prognostyczny niewydolności wątroby. Ponadto częstość ich występowania była wyższa u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym [5]. Podobnie częściej stwierdzano anty-sp100 u pacjentów z PBC i nawracającymi zakażeniami układu moczowego. Wykrycie przeciwciał przeciwko SS-A/Ro52 wskazywało na możliwość współistnienia zespołu Sicca, podczas gdy przeciwciała przeciwko centromerom – zespołu CREST. Ponadto przeciwciała te prognozowały bardziej zaawansowane zmiany histologiczne, a przeciwko centromerom rozwój nadciśnienia wrotnego i uszkodzenie nerek [71–75].

Z kolei wykrycie ANA u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV było związane z bardziej zaawansowanym włóknieniem i zapaleniem w obrazie histopatologicznym wątroby w porównaniu z pacjentami bez ANA. Odnotowywano u nich także wyższą aktywność fosfatazy zasadowej i γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP) oraz aminotransferazy alaninowej (ALT) i IgG. Zmiany były niezależne od genotypu HCV i wielkości wirerii HCV-RNA [76–78].

Badania prowadzone na początku XXI w. udokumentowały obecność ANA u ok. 20–30% pacjentów z NAFLD lub NASH. Ich wysokie miano u chorych z NAFLD były ściśle związane z opornością na insulinę, natomiast u chorych z NASH nie udowodniono korelacji między nimi a zaawansowaniem włóknienia i zmian zapalno-martwiczych w obrazie histologicznym [79–81].

Przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim

Pacjentów dorosłych, u których wykryto przeciwciała przeciwko F-aktynie, charakteryzowały młodszy wiek w momencie rozpoznania AIH-1 i oporność na glikokortykosteroidy [82]. Himoto i wsp. wykazali także związek między ich obecnością a nawrotem choroby po zakończeniu leczenia kortykosteroidami [83].

Przeciwciała przeciwko mikrosomom nerki i wątroby

Obecność anty-LKM 1 pozwala odróżnić oba typy AIH, co ma klinicznie istotne znaczenie. Pacjenci z AIH i anty-LKM 1 są z reguły młodszy w momencie rozpoznania choroby, jej przebieg jest agresywniejszy (większe zaawansowanie zmian zapalno-martwiczych w obrazie histopatologicznym wątroby, większe stężenia bilirubiny i aminotransferaz w surowicy), a rokowanie gorsze [29]. U dzieci miano anty-LKM 1 koreluje z aktywnością choroby i powinny być wykorzystywane do monitorowania odpowiedzi na leczenie [84].

Przeciwciała przeciwko rozpuszczalnemu antygenowi wątrobowemu/antygenowi wątrobowo-trzustkowemu

W kilku pracach potwierdzono związek między obecnością anty-SLA a cięższym przebiegiem klinicznym AIH. Pacjenci ci wymagali dłuższego leczenia w celu osiągnięcia remisji, a także częściej byli kwalifikowani do przeszczepiania wątroby w porównaniu z chorymi z AIH bez anty-SLA [12, 42]. Wskazuje się także na ich znaczenie w identyfikacji osób z nawrotem choroby po zakończeniu steroidoterapii [12, 85].

Przeciwciała przeciwko mitochondriom

Wyniki kilku badań opublikowanych w ostatnich latach wskazują, że pojawienie się AMA może wyprzedzać wystąpienie klinicznych objawów PBC nawet o 20 lat. Sugeruje się, aby pacjentów, u których zostały wykryte, poddawać długoletniej obserwacji. W kohorcie francuskiej 5-letni wskaźnik wystąpienia PBC u pacjentów AMA-dodatnich z prawidłową aktywnością fosfatazy alkalicznej wyniósł 16% [86]. Wcześniej badacze angielscy wykazali, że w czasie trwającej ponad 17 lat obserwacji u 83% AMA-dodatnich pacjentów rozwinęło się PBC [87]. Ich miano nie koreluje ani z przebiegiem choroby, ani z zaawansowaniem zmian histopatologicznych [5].

Przeciwciała przeciwko cytozolowi hepatocytów typu 1

U dzieci anty-LC-1 dobrze koreluje z aktywnością AIH, wykazując istotny spadek miana (> 50%) lub zanik podczas remisji, a wzrost podczas zaostrzenia. U dorosłych nie zaobserwowano podobnych zależności.

Przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów

Przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów są często stwierdzane w autoimmunizacyjnych chorobach wątroby, ale ich znaczenie w prognozowaniu ich przebiegu nadal pozostaje niejasne, nawet u pacjentów z PSC. Niektóre badania wskazywały na cięższy przebieg kliniczny PBC w przypadku ich obecności [56, 57].

Przeciwciała przeciwko receptorowi asialoglikoproteinowemu

Wykazano, że pacjenci z AIH i obecnością przeciwciał anty-ASGPR charakteryzują się wyższym poziomem IgG i większym zaawansowaniem zmian histologicznych w porównaniu z chorymi, u których się ich

nie stwierdza. Ponadto dowiedziono, że miana przeciwciał anti-ASGPR wykazują dodatnią korelację z aktywnością ALT w surowicy. Wreszcie udowodniono, że obecność anti-ASGPR w momencie rozpoznania AIH może prognozować nawrót choroby po zakończeniu leczenia immunosupresyjnego, a ich utrzymywanie się lub zanik w czasie terapii odzwierciedla odpowiedź na leczenie [63, 88, 89].

Przeciwciała przeciwko mikrosomom wątroby

Nie wiadomo, czy monitorowanie obecności anti-LM u pacjentów z APECED ma znaczenie kliniczne. Ich pojawienie rozpatruje się w kontekście wczesnego wdrożenia leczenia AIH. W przypadku innych manifestacji APECED, głównie niewydolności nadnerczy i jajników, udowodniono, że pojawienie się odpowiednich autoprzeciwciał poprzedzało o 2–3 lata wystąpienie objawów niewydolności tych narządów [90].

INNE, RZADZIEJ WYSTĘPUJĄCE PRZECIWCIAŁA

Immunoglobulina G4 (IgG4)

Immunoglobulina G4 jest przeciwciałem, które stanowi mniej niż 5% całkowitej ilości IgG u zdrowych osób. Jej zwiększone stężenie w surowicy krwi obserwuje się u ok. 70% pacjentów z IgG4-zależnym zapaleniem dróg żółciowych (*IgG4-associated cholangitis* – IAC) oraz rzadziej w przypadku raka trzustki, raka dróg żółciowych i PSC (ok. 10%). Oznaczanie IgG4 jest głównie wykorzystywane w diagnostyce różnicowej IAC i PSC. Obraz cholangio-NMR i ECPW tych dwóch chorób jest często bardzo podobny. Właściwe rozpoznanie IAC ma klinicznie istotne znaczenie, ponieważ pozwala rozpocząć steroidoterapię. Większość pacjentów odnosi z niej korzyść [91].

Przeciwciała *anti-Kelch-like 12* i *anti-hexokinase 1* (*anti-KLHL 12* i *anti-HK 1*)

Te dwa autoprzeciwciała zostały po raz pierwszy opisane u pacjentów z PBC [92]. Początkowo nie przypisywano im znaczenia rokowniczego, ale ostatnio pojawiły się doniesienia wskazujące na związek anti-HK 1 ze zwiększonym ryzykiem progresji choroby i krótszym przeżyciem bez przeszczepu wątroby [93].

Przeciwciała przeciwko komórkom nabłonka dróg żółciowych (anty-BEC)

W kilku badaniach w surowicach pacjentów z PSC znaleziono przeciwciała różnych podtypów przeciwko komórkom nabłonka dróg żółciowych (*biliary epi-*

thelial cells – BEC) [94, 95]. Stężenia IgA przeciwciał anti-BEC były skorelowane z niekorzystnymi wynikami pacjentów [95]. Ponadto wykazano, że przeciwciała te razem z bakteryjnymi lipopolisacharydami aktywują uwalnianie cytokin przez komórki nabłonka dróg żółciowych, tym samym indukują odpowiedź immunologiczną w żółci. Stanowi to dowód na udział flory bakteryjnej w patogenezie PSC [96]. Oznaczanie przeciwciał anti-BEC nie zostało jeszcze wprowadzone do rutynowej praktyki.

Przeciwciała klasy IgA przeciwko glikoproteinie 2 (anty-GP2 IgA)

Przeciwciała te dotychczas wiązano z ciężkimi postaciami choroby Leśniowskiego-Crohna. Niedawno wykryto je także w surowicy pacjentów z PSC. Częstość ich występowania szacuje się na 46,7–71,5%. Ich obecność jest silnie związana z zajęciem dużych dróg żółciowych, rozwojem raka dróg żółciowych i zwiększoną śmiertelnością [97]. Uważa się, że anti-GP2 IgA mogą być wykorzystywane do stratyfikacji grup ryzyka pacjentów z PSC.

PODSUMOWANIE

Badanie autoprzeciwciał powinno stanowić stały element diagnostyki różnicowej chorób zapalnych i cholestatycznych wątroby o niewyjaśnionej etiologii. Pierwszym krokiem jest wybór właściwej metody, który przedstawiono przy opisie poszczególnych autoprzeciwciał i w tabeli 2.

Drugim ważnym elementem jest umiejętność prawidłowej interpretacji uzyskanego wyniku. Miana autoprzeciwciał mogą się różnić w zależności od metod, za pomocą których są oznaczane. Niskie miana nie wykluczają, a wysokie nie zawsze potwierdzają rozpoznanie chorób autoimmunizacyjnych wątroby, w tym AIH [3, 4, 6, 8, 98]. Ponadto mogą one ulegać zmianie w czasie trwania choroby, dlatego niekiedy konieczne jest kilkukrotne powtórzenie testów. U dorosłych jest to zwłaszcza zalecane w ostrych zapaleniach wątroby, gdy pierwsze oznaczenie autoprzeciwciał jest negatywne i jednocześnie nie udaje się ustalić innej przyczyny wzrostu aktywności enzymów wątrobowych. Powtórne badanie powinno być przeprowadzone po 3–6 miesiącach. W momencie ustalenia rozpoznania nie ma potrzeby regularnego ich monitorowania, ponieważ są słabo skorelowane z aktywnością choroby, przebiegiem klinicznym i odpowiedzią na leczenie. Wyjątek stanowi pojawienie się znaczącej zmiany w fenotypie klinicznym. U dorosłych za znamienne uważa się miana w rozcieńczeniu $\geq 1 : 40$ dla ANA i $\geq 1 : 20$ dla anti-LKM, anti-LC-1 i ANCA. U dzieci reaktywność

TABELA 2. Autoprzeciwciała wykorzystywane w diagnostyce autoimmunizacyjnych chorób wątroby

Autoprzeciwciało	Test przesiewowy	Test potwierdzający	Czy zalecane w badaniach przesiewowych?	AILD, w której występuje
ANA	IIF 3	HEp-2 IIF (identyfikacja wzorów świecenia) ELISA, WB (dla wybranych antygenów jądrowych)	tak	AIH-1, PBC, PSC
ASMA/anti-F-actin	IIF 3	ELISA, WB IIF na fibroblastach (VSM47)	tak	AIH-1
anty-LKM 1	IIF 3	ELISA, WB	tak	AIH-2
anty-LKM 3	WB	ELISA	nie	AIH-2 (rzadko)
anty-LC-1	IIF 3	WB, test podwójnej immunodifyzji	nie	AIH-2
anty-SLA/LP	ELISA, WB		tak	AIH-1
pANCA/ pANNA	IIF na utrwalonych etanolem ludzkich granulocytach	ELISA	nie	PSC, AIH-1, PBC
AMA	IIF 3	HEp-2 IIF, ELISA, WB	tak	PBC AIH (rzadko)
anty-ASGPR	ELISA, WB		nie	AIH-1, AIH-2 PBC
anti-Kelch-like 12 i anti-hexokinase 1	ELISA, WB		brak rekomendacji	PBC PSC (rzadko)
anty-GP2 IgA	IIF		nie	PSC
IgG4	nefelometria		nie	cholangiopatia IgG4-zależna

AILD – autoimmunizacyjna choroba wątroby, IIF 3 – test immunofluorescencji pośredniej na trzech tkankach gryzoni (wątrobie, nerkach, żółtku), ELISA – test immunoenzymatyczny, WB – test Western blot/immunoblot, ANA – przeciwciała przeciwjądrowe, ASMA – przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim, anty-LKM 1, LKM 3 – przeciwciała przeciwko mikrosomom nerki i wątroby, AMA – przeciwciała przeciwko mitochondriom, anty-LC-1 – przeciwciała przeciwko cytozolowi hepatocytów typu 1, anty-SLA/LP – przeciwciała przeciwko rozpuszczalnemu antygenowi wątrobowemu lub antygenowi wątrobowo-trzustkowemu, pANCA – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów, anty-ASGPR – przeciwciała przeciwko receptorowi asialoglikoproteinowemu, anty-GP2IgA – przeciwciała klasy IgA przeciwko glikoproteinie 2, AIH-1 – autoimmunizacyjne zapalenie wątroby typu 1, PBC – pierwotne zapalenie dróg żółciowych, AIH-2 – autoimmunizacyjne zapalenie wątroby typu 2, PSC – pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

autoprzeciwciał nie występuje często i dlatego seropozytywność w rozcieńczeniu $\geq 1 : 20$ dla ANA, ASMA i ANCA, a nawet $\geq 1 : 10$ dla anty-LKM i anty-LC-1 może mieć znaczenie kliniczne [8, 99]. Zatem laboratorium powinno podawać każdy wynik od rozcieńczenia $1 : 10$, a jego interpretacja musi być przeprowadzana z uwzględnieniem obrazu klinicznego, wyników badań biochemicznych i wieku pacjenta. Niestety laboratoria niekiedy ignorują zalecane punkty odcięcia i wykazują własne ($1 : 80$ lub nawet $1 : 160$), rozszerzając strefę „negatywnych” wyników, tym samym zwiększając prawdopodobieństwo niezdiagnozowania choroby.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Wańkowicz-Kalińska A. Zjawiska autoimmunizacyjne. W: Gołąb J, Jakóbiński M, Lasek W, Stokłosa T. Immunologia. PWN, Warszawa 2012; 360-2.
2. Doherty DG. Immunity, tolerance and autoimmunity in the liver: a comprehensive review. J Autoimmun 2016; 66: 60-75.
3. Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, et al. Review article: autoimmune hepatitis - current management and challenges. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 887-913.
4. Czaja AJ. Autoantibodies in autoimmune liver disease. Adv Clin Chem 2005; 40: 127-64.
5. Tana MM, Shums Z, Milo J, et al. The significance of autoantibody changes over time in primary biliary cirrhosis. Am J Clin Pathol 2015; 144: 601-6.
6. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology 2010; 51: 2193-213.
7. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. The clinical usage and definition of autoantibodies in immune-mediated liver disease: a comprehensive overview. J Autoimmun 2018; 95: 144-58.
8. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. J Hepatol 2004; 41: 677-83.
9. Derksen RH, Bast EJ, Jacobs JW. A comparison between Farr radioimmunoassay and a new automated fluorescence immunoassay for the detection of autoantibodies against double stranded DNA in serum. Am Rheum Dis 2001; 61: 1099-102.
10. Komorowski M, Cielecka-Kuszyk J, Małaliński K. Diagnostyka chorób autoimmunologicznych wątroby i dróg żółciowych. Diagnostyka Laboratoryjna 2012; 48: 199-213.
11. Czaja AJ, Homburger HA. Autoantibodies in liver disease. Gastroenterology 2001; 120: 239-49.

12. Czaja AJ. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2144-61.
13. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63: 971-1004.
14. Duarte-Rey C, Bogdanos D, Yang CY, et al. Primary biliary cirrhosis and the nuclear pore complex. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 898-902.
15. Invernizzi P, Selmi C, Ranftier C, et al. Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 298-310.
16. Nickowitz RE, Worman HJ. Autoantibodies from patients with primary biliary cirrhosis recognize a restricted region within the cytoplasmic tail of nuclear pore membrane glycoprotein Gp210. *J Exp Med* 1993; 178: 2237-42.
17. Wesierska-Gadek J, Hohenauer H, Hitchman E, Penner E. Autoantibodies against nucleoporin p62 constitute a novel marker of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 840-7.
18. Szosteki C, Krippner H, Penner E, et al. Autoimmune sera recognize a 100 D nuclear protein antigen (sp-100). *Clin Exp Immunol* 1987; 68: 108-16.
19. Strendorf T, Guldner HH, Szosteki C, et al. Two nuclear dot-associated protein, PML and Sp100, are often co-autoimmunogenic in patients with primary biliary cirrhosis. *Scand J Immunol* 1995; 42: 257-68.
20. Janka C, Selmi C, Gershwin ME, et al. Small ubiquitin-related modifiers: a novel and independent class of autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 609-16.
21. Granito A, Yang WH, Muratori L, et al. PML nuclear body component Sp140 is a novel autoantigen in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 125-31.
22. Himoto T, Nishioka M. Autoantibodies in hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Hepat Mon* 2008; 8: 295-303.
23. Gregorio GV, Choudhuri K, Ma Y, et al. Mimicry between the hepatitis C virus polyprotein and antigenic targets of nuclear and smooth muscle antibodies in chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol* 2003; 133: 404-13.
24. Lidman K, Biberfeld G, Fagraeus A, et al. Anti-actin specificity of human smooth muscle antibodies in chronic active hepatitis. *Clin Exp Immunol* 1976; 24: 266-72.
25. Clifford BD, Donahue D, Smith L, et al. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 21: 613-9.
26. Cassani F, Cataleta M, Valentini P, et al. Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on the disease profile. *Hepatology* 1997; 26: 561-6.
27. Strassburg CP, Manns MP. Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 339-51.
28. Rizzetto M, Awana G, Doniach D. Microsomal antibodies in active chronic hepatitis and other disorders. *Clin Exp Immunol* 1973; 15: 331-44.
29. Homberg JC, Abuaf N, Bernard ON. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1987; 7: 1333-9.
30. Durazzo M, Philipp T, Van Pelt FN, et al. Heterogeneity of liver-kidney microsomal autoantibodies in chronic hepatitis C and D virus infection. *Gastroenterology* 1995; 108: 455-62.
31. Manns MP, Griffin KJ, Sullivan K, et al. LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450 2D6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J Clin Invest* 1991; 88: 1370-8.
32. Bogdanos DP, Lenzi M, Okamoto M, et al. Multiple viral/specific immunological cross-reactivities in liver kidney microsomal antibody positive hepatitis C virus-infected patients is associated with the possession of HLA B51. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2004; 17: 83-92.
33. Dalekos GN, Obermayer-Straub P, Bartels M, et al. Cytochrome P450 2A6: a new hepatic autoantigen in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2003; 39: 800-6.
34. Bogdanos DP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoantibodies and their antigens in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 241-53.
35. Berg P, Stechemesser E, Strienz J. Hypergammaglobulinämische chronischaktive Hepatitis mit Nachweis von Leber-Pankreas-spezifischen komplementbindenden Autoantikörpern. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1981; 87: 921-7.
36. Stechemesser E, Strienz J, Berg P. Serological definition of new subgroup of patients with autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* 1987; 1: 683.
37. Manns M, Gerken G, Kyriatsoulis A, et al. Characterisation of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet* 1987; 1: 292-4.
38. Wies I, Brunner S, Henniger J, et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000; 355: 1510-5.
39. Ma Y, Okamoto M, Thomas MG, et al. Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. *Hepatology* 2002; 35: 658-64.
40. Ballot E, Homberg JC, Johanet C. Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2000; 33: 208-15.
41. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis – Update 2015. *J Hepatol* 2015; 62: 100-11.
42. Eyraud V, Chazouilleres O, Ballot E, et al. Significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas: a large French study. *Liver Int* 2009; 29: 857-64.
43. Nishioka M, Morshed SA, Parveen S, et al. Antibodies to p450 2D6, SLA, PDH-E2 and BCKD-E2 in Japanese patients with chronic hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 862-8.
44. Vitozzi S, Lapiere P, Djilali-Saiah I, et al. Anti-soluble liver antigen (SLA) antibodies in chronic HCV infection. *Autoimmunity* 2004; 37: 217-22.
45. Butler P, Hamilton-Miller J, Baum H, et al. Detection of M2 antibodies in patients with recurrent urinary tract infection using an ELISA and purified PBC specific antigens. Evidence for a molecular mimicry mechanism in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis? *Biochem Mol Biol Int* 1995; 35: 473-85.
46. Klein R, Wiebel M, Engelhart S, et al. Sera from patients with tuberculosis recognize the M2a-epitope (E2-subunit of pyruvate dehydrogenase) specific for primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Immunol* 1993; 92: 308-16.
47. Gilburd B, Ziporen L, Zharhary D, et al. Antimitochondrial (pyruvate dehydrogenase) antibodies in leprosy. *J Clin Immunol* 1994; 14: 14-9.
48. Leung PS, Rossaro L, Davis PA, et al. Antimitochondrial antibodies in acute liver failure: implications for primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 1436-42.
49. Lleo A, Invernizzi P, Mackay IR, et al. Etiopathogenesis of primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3328-37.
50. Braun S, Berg C, Buck S, et al. Catalytic domain of PDC-E2 contains epitopes recognized by antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 973-81.
51. Mackay IR, Whittingham S, Fida S, et al. The peculiar autoimmunity of primary biliary cirrhosis. *Immunol Rev* 2000; 174: 226-37.
52. Yeaman SJ. The 2-oxo acid dehydrogenase complexes: recent advances. *Biochem J* 1989; 257: 625-32.

53. Abuaf N, Johanet C, Chretien P, et al. Characterization of the liver cytosol antigen type 1 reacting with autoantibodies in chronic active hepatitis. *Hepatology* 1992; 16: 892-8.
54. Martini E, Abuaf N, Cavalli F, et al. Antibody to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2. *Hepatology* 1988; 8: 1662-6.
55. Hov JR, Boberg KM, Taraldsrud E, et al. Antineutrophil antibodies define clinical and genetic subgroups in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2017; 37: 458-65.
56. Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3781-91.
57. Stinton LM, Bentow C, Mahler M, et al. PR3-ANCA: a promising biomarker in primary sclerosing cholangitis (PSC). *PLoS One* 2014; 9: e112877.
58. Hagen EC, Andrassy K, Csernok E, et al. EEC/BCR Group for ANCA assay standardization. The value of indirect immunofluorescence and solid phase techniques for ANCA detection. A report on the first phase of an ANCA assays. *J Immunol Methods* 1993; 159: 1-6.
59. Bansi D, Chapman R, Fleming K. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in chronic liver diseases: prevalence, titre, specificity and IgG subclass. *J Hepatol* 1996; 24: 581-6.
60. Meyer zum Büschenfelde KH, Treichel U, Löhr H, et al. Human asialoglycoprotein receptor as an autoantigen in chronic hepatitis. *Immunol Res* 1991; 10: 497-502.
61. Treichel U, Gerken G, Rossol S, et al. Autoantibodies against the human asialoglycoprotein receptor: effects of therapy in autoimmune and virus-induced chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1993; 19: 55-63.
62. Roggenbuck D, Mytilinaiou MG, Lapin SV, et al. Asialoglycoprotein receptor (ASGPR): a peculiar target of liver-specific autoimmunity. *Autoimmun Highlights* 2012; 3: 119-25.
63. Hausdorf G, Roggenbuck D, Feist E, et al. Autoantibodies to asialoglycoprotein receptor (ASGPR) measured by a novel ELISA. Revival of a disease-activity marker in autoimmune hepatitis. *Clin Chim Acta* 2009; 408: 19-24.
64. Inamoto T, Brown WR. IgG is associated with the asialoglycoprotein receptor in the human liver. *Hepatology* 1991; 14: 1070-5.
65. Villalta D, Mytilinaiou MG, Elsner M, et al. Autoantibodies to asialoglycoprotein receptor (ASGPR) in patients with autoimmune liver diseases. *Clin Chim Acta* 2015; 450: 1-5.
66. Obermayer-Straub P, Perheentupa J, Braun S, et al. Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Gastroenterology* 2001; 121: 668-77.
67. Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Clin Rev Allergy Immunol* 2000; 18: 167-83.
68. Li L, Cheng M, Huang DY, et al. Frequency and significance of antibodies to chromatin in autoimmune hepatitis type 1. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 1176-82.
69. Czaja AJ, Shums Z, Binder WL, et al. Frequency and significance of antibodies to chromatin in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1658-64.
70. Muratori P, Granito A, Pappas G, et al. The serological profiles of autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1420-5.
71. Muratori P, Muratori L, Ferrari R, et al. Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 431-7.
72. Bogdanos DP, Baum H, Butler P, et al. Association between the primary biliary cirrhosis specific anti-sp100 antibodies and recurrent urinary tract infection. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 801-5.
73. Granito A, Muratori P, Muratori L, et al. Antibodies to SS-A/Ro-52kD and centromere in autoimmune liver disease: a clue to diagnosis and prognosis of primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 831-8.
74. Shoji I, Takagi T, Kasukawa R. Anti-centromere antibody and CREST syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 1992; 31: 1348-55.
75. Nakamura M, Kondo H, Mori T, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 115-27.
76. Chretien P, Chousterman M, Alsamad IA, et al. Non-organ-specific autoantibodies in chronic hepatitis C patients: associations with histological activity and fibrosis. *J Autoimmun* 2009; 32: 201-5.
77. Peng YC, Hsieh SC, Yang DY, et al. Expression and clinical significance of antinuclear antibody in hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 402-6.
78. Luo JC, Hwang SJ, Li CP, et al. Clinical significance of serum auto-antibodies in Chinese patients with chronic hepatitis C: negative role of serum viral titer and genotype. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 475-9.
79. Loria P, Lonardo A, Leonardi F, et al. Non-organ-specific autoantibodies in nonalcoholic fatty liver disease: prevalence and correlates. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 2173-81.
80. Adams LA, Lindor KD, Angulo PA. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1316-20.
81. Yatsuji S, Hashimoto E, Kaneda H, et al. Diagnosing autoimmune hepatitis in nonalcoholic fatty liver disease: is the International Autoimmune Hepatitis Group scoring system useful? *J Gastroenterol* 2005; 40: 1130-8.
82. Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, et al. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996; 24: 1068-73.
83. Himoto T, Tani J, Miyoshi H, et al. Efficacy of the detection for anti-F-actin antibodies by an indirect immunofluorescent method using VSM 47 cells as substrates. *Dig Organ Mucosal Immunol* 2011; 48: 161-4.
84. Gregorio GV, McFarlane, Bracken P, et al. Organ and non-organ specific autoantibody titres and IgG levels as markers of disease activity: a longitudinal study in childhood autoimmune liver disease. *Autoimmunity* 2002; 35: 515-9.
85. Baeres M, Herkel J, Czaja AJ, et al. Establishment of standardized SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence and clinical characteristics. *Gut* 2002; 51: 259-64.
86. Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2017; 65: 152-63.
87. Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996; 348: 1399-1402.
88. Czaja AJ, Pfeifer KD, Decker RH, et al. Frequency and significance of antibodies to asialoglycoprotein receptor in type 1 autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1733-40.
89. McFarlane IG, Hegarty JE, McSorley CG, et al. Antibodies to liver-specific protein predict outcome of treatment withdrawal in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* 1984; 2: 954-6.
90. Ahonen P, Miettinen A, Perheentupa J. Adrenal and steroidal cell antibodies in patients with autoimmune polyglandular disease type I and risk of adrenocortical and ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 494-500.
91. Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2070-5.

92. Norman GL, Yang CY, Ostendorff HP, et al. Anti-kelch-like 12 and anti-hexokinase 1: novel autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2015; 35: 642-51.
93. Reig A, Garcia M, Shums Z, et al. The novel hexokinase 1 antibodies are useful for the diagnosis and associated with bad prognosis in primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 66: 355-6.
94. Xu B, Broome U, Ericzon BG, et al. High frequency of autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis that bind biliary epithelial cells and induce expression of CD44 and production of interleukin 6. *Gut* 2002; 51: 120-7.
95. Berglin L, Björkström NK, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis is associated with autoreactive IgA antibodies against biliary epithelial cells. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 719-28.
96. Karrar A, Broome U, Södergren T, et al. Biliary epithelial cell antibodies link adaptive and innate immune responses in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 1504-14.
97. Jendrek ST, Gotthardt D, Nitzsche T, et al. Anti-GP2 IgA autoantibodies are associated with poor survival and cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2017; 66: 137-44.
98. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-76.
99. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18: 998-1005.

PRACA POGLĄDOWA

Choroby zakrzepowe naczyń wątrobowych

Thrombotic venous diseases of the liver

Joanna Musialik

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med. Joanna Musialik, Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląski Uniwersytet Medyczny, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego, ul. Francuska 20-24, 40-027 Katowice, e-mail: jmusialik@sum.edu.pl

STRESZCZENIE

Choroby zakrzepowe naczyń wątrobowych stanowią stosunkowo niewielki odsetek patologii wątroby, są jednak wyzwaniem zarówno diagnostycznym, jak i terapeutycznym. W pracy omówiono epidemiologię, patomechanizm i obraz kliniczny, a także aktualne standardy leczenia zakrzepicy żył wątrobowych, czyli zespołu Budda-Chiari, zespołu niedrożności naczyń zatokowych, dawniej choroby wenookluzyjnej wątroby, oraz zakrzepicy żyły wrotnej z uwzględnieniem współistnienia marskości wątroby.

SŁOWA KLUCZOWE: zespół Budda-Chiari, zespół niedrożności naczyń zatokowych, zakrzepica żyły wrotnej.

ABSTRACT

Thrombotic venous diseases of the liver constitute a relatively small percentage of liver pathologies, however, they form a diagnostic and therapeutic challenge. The paper discusses the epidemiology, pathomechanism and clinical manifestations, as well as current standards of therapy of hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome), sinusoidal occlusion syndrome (formerly called hepatic venoocclusive disease) and portal vein thrombosis, including coexistence of liver cirrhosis.

KEY WORDS: Budd-Chiari syndrome, sinusoidal occlusion syndrome, portal vein thrombosis.

WSTĘP

Choroby naczyń wątrobowych stanowią stosunkowo niewielki odsetek patologii wątroby, dotyczą ok. 5/10 000 chorych [1]. Równocześnie są grupą schorzeń o różnej etiologii i niejednorodnym przebiegu klinicznym, co jest spowodowane unikalnym unaczynieniem wątroby. Wspólne cechy większości tych patologii, po wyłączeniu chorych z marskością wątroby, to powodowanie nadciśnienia wrotnego z poważnymi powikłaniami i występowanie u osób stosunkowo młodych, których życie może zostać znacznie skrócone w przypadku braku lub opóźnienia właściwego rozpoznania.

Wśród chorób naczyń wątrobowych znakomitą większość stanowią powikłania zakrzepowe. Mogą one dotyczyć odpływu żylnego (*hepatic venous outflow tract obstruction* – HVOTO) i obejmować zakrzepicę zarówno żył wątrobowych, jak i ponadwątro-

bowego odcinka żyły głównej górnej aż do prawego przedsionka. Skrót HVOTO odpowiada stosowanej powszechnie nazwie zespół Budda-Chiari (*Budd-Chiari syndrome* – BCS), wyłącza natomiast zaburzenia zakrzepowe sinusoid wątrobowych oraz powikłania prawokomorowej niewydolności krążenia [2]. Kolejnym częstym powikłaniem jest zakrzepica żyły wrotnej (*portal vein thrombosis* – PVT), z klinicznego punktu widzenia przebiegająca pod dwoma postaciami: ostrej lub przewlekłej zakrzepicy, reprezentującymi kolejne stadia tej samej choroby, ale różniącymi się postępowaniem [3]. Ostatnią patologią o etiologii zakrzepowej jest zespół niedrożności zatok wątrobowych (*sinusoidal obstructive syndrome* – SOS), zwany także chorobą wenookluzyjną wątroby (*hepatic veno-occlusive disease* – VOD).

W pracy omówiono postęp wiedzy na temat diagnostyki i terapii tych trzech jednostek chorobowych.

EPIDEMIOLOGIA, ETIOLOGIA I OBRAZ KLINICZNY

Zespół Budda-Chiariego

Choroba może dotyczyć każdego odcinka spływu żylnego, zarówno drobnych, jak i dużych odgałęzień żył wątrobowych (*hepatic veins* – HV), a także żyły głównej dolnej (*inferior vena cava* – IVC) oraz dowolnej kombinacji w tym obszarze. Co ciekawe, zakrzepica IVC lub kombinacja IVC/HV częściej jest stwierdzana w krajach azjatyckich, natomiast w Europie dominuje zakrzepica HV [4]. Częstość występowania choroby w krajach europejskich jest stała i wynosi 0,4–0,8/1 000 000/rok wśród osób dorosłych, w krajach azjatyckich sięga nawet 2,5/1 000 000/rok. W Europie chorobę rozpoznaje się przede wszystkim u młodych kobiet, aczkolwiek ostatnie dane wskazują na wzrastającą częstość jej występowania także u mężczyzn oraz nieco starszy wiek chorych, ze średnią ok. 45. roku życia, podobnie jak w krajach azjatyckich [5].

Czynniki leżące u podstawy choroby pozwalają na wyodrębnienie pierwotnego i wtórnego BCS. W przypadku pierwotnego BCS jest to choroba naczyń żylnego (zakrzepica lub zapalenie), wtórny BCS jest związany z kompresją ściany naczyń lub naciekiem z zewnątrz, które mogą mieć charakter zarówno łagodny, jak i złośliwy. Najczęstsze przyczyny rozwoju choroby wymieniono w tabeli 1, warto jednak zwrócić uwagę na możliwe równoczesne występowanie więcej niż jednego czynnika predysponującego, co stwierdza się u ponad 30% chorych [1, 3].

Według częstości występowania w krajach europejskich prawie połowa przypadków pierwotnego BCS jest związana z nowotworami mieloproliferacyjnymi (*myeloproliferative neoplasms* – MPN), grupą chorób rozrostowych układu krwiotwórczego wywodzących się z komórki macierzystej. U 90% pacjentów z MPN i BCS stwierdza się mutację V617F kinazy janusowej 2 (V617F JAK2), typową dla czerwienicy prawdziwej

(90% chorych), nadpłytkowości samoistnej i samoistnej mielofibrozy (ok. 50% chorych) [6]. Ze względu na tę koincydencję zaleca się szczegółową diagnostykę w tym kierunku z oceną mutacji JAK2 u wszystkich chorych z BCS [7]. Warto zwrócić uwagę, że liczba komórek krwi obwodowej, typowo podwyższona w czerwienicy prawdziwej czy nadpłytkowości samoistnej, w BCS może być prawidłowa z uwagi na towarzyszący hipersplenizm, hemodylucję czy niedobór żelaza [8]. W przypadku negatywnego wyniku w odniesieniu do mutacji JAK2 należy uwzględnić mutacje innych genów (*MPL*, *CARL*), a w przypadku negatywnych wyników wskazane jest uzupełnienie diagnostyki o biopsję szpiku [5]. Dokładna przyczyna powikłań zakrzepowych w MPN nie jest do końca poznana. Oprócz zwiększonej liczby komórek (erytrocytoza, trombocytoza) w MPN stwierdza się zwiększoną agregację płytek, a także wytwarzanie trombin [9, 10], rozpatruje się również nieprawidłową funkcję leukocytów [7].

Drugą co do częstości przyczyną BCS w krajach europejskich jest występowanie czynnika V Leiden, zmutowanej proakceleryny (czynnika V), będącej po aktywacji głównym kofaktorem konwersji protrombin w trombinę. Obecność mutacji Leiden zwiększa ryzyko rozwoju zakrzepicy żył głębokich ponad 6-krotnie [11, 12]. Kolejną przyczyną BCS jest zespół antyfosfolipidowy, w którym wystąpienie zakrzepicy jest jednym z kryteriów diagnostycznych. Szacowana częstość występowania zespołu u chorych z BCS wynosi ok. 15%, aczkolwiek rozpoznanie jest trudne z uwagi na małą specyficzność przeciwciał antykardiolipinowych u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby. Rozpoznanie ułatwia wykazanie antykoagulantu toczniowego [5, 13]. Nocna napadowa hemoglobinuria jest bardzo rzadką chorobą układu krwiotwórczego o silnym potencjale prozakrzepowym, stwierdzaną u 9–19%, a nawet 35% chorych z BCS [5, 14, 15], dlatego w każdym przypadku rozpoznania BCS powinna być brana pod uwagę jako czynnik etiologiczny.

TABELA 1. Najczęstsze przyczyny zespołu Budda-Chiariego

Pierwotny zespół Budda-Chiariego	Wtórny zespół Budda-Chiariego
Defekty wrodzone: • niedobór czynnika V Leiden • niedobór antytrombin • niedobór białka S • niedobór białka C Defekty nabyte: • obecność mutacji V617F kinazy janusowej 2 • nocna napadowa hemoglobinuria • zespół antyfosfolipidowy • choroba Behçeta Czynniki zewnętrzne: • antykoncepcja hormonalna	Nacieki ściany naczyń żylnego, np. rak wątrobowokomórkowy, nowotwory nerki i nadnercza Kompresja z zewnątrz: • torbiele i ropnie, także pasożytnicze • ogniskowy przerost guzkowy o centralnej lokalizacji (<i>focal nodular hyperplasia</i> – FNH) • pooperacyjna – resekcja części wątroby lub transplantacja • pourazowa

Około 35% kobiet z BCS stosowało antykoncepcję hormonalną [16]. W tej grupie ryzyko zakrzepicy jest blisko 2-krotnie większe niż w populacji ogólnej, jednak najpewniej w tej sytuacji klinicznej pod uwagę powinny być brane także inne czynniki etiologiczne [1].

Niedrożność żył wątrobowych niesie za sobą szereg zaburzeń hemodynamicznych, takich jak zaburzenie przepływu krwi przez naczynia zatokowe, co prowadzi do wzrostu ciśnienia zatokowego i w efekcie nadciśnienia wrotnego. Przekrwienie żyłne powoduje obrzęk i niedokrwienie z następczą martwicą hepatocytów i upośledzeniem funkcji syntetycznej wątroby. W dalszym przebiegu choroby hepatocyty są zastępowane tkanką łączną, szczególnie w części centralnej zrazika, pojawia się guzkowa regeneracja i choroba może ewoluować w kierunku marskości wątroby [17]. Kolejnymi potencjalnymi konsekwencjami są zakrzepica żyły wrotnej, stwierdzana u 15–20% chorych z BCS [18], oraz przerost płata ogoniastego. Ta kompensacyjna hipertrofia, rozpoznawana u ok. 75% chorych, będąca wynikiem specyficznego unaczynienia tego płata (bezpośredni odpływ do IVC), może powodować ucisk i zwężenie IVC, dodatkowo nasilając istniejące problemy hemodynamiczne [4, 19].

Manifestacja kliniczna choroby obejmuje całkowity brak objawów aż do piorunującej niewydolności wątroby, z nagłym lub trwającym miesiące powolnym rozwijaniem się obrazu klinicznego. Bezobjawowy przebieg dotyczy ok. 20% chorych i jest związany z obecnością anastomoz pomiędzy dużymi żyłami wątrobowymi [5, 20]. Na klasyczną triadę objawów składają się ból brzucha, wodobrzusze i powiększenie wątroby. W wielośrodkowym badaniu obejmującym 163 przypadki BCS wykazano, że w momencie rozpoznania wodobrzusze występowało u 83% chorych, ból brzucha u 58%, żylaki przełyku u 58% pacjentów, powikłane krwawieniem u 5% [21]. Dodatkowo mogą się pojawić nudności, wymioty, gorączka oraz żółtaczka. Jednym z dość typowych objawów jest poszerzenie naczyń podskórnych w obszarze powłok brzusznych, a nawet klatki piersiowej [5, 22]. Ze względu na nasilenie i czas trwania objawów wyodrębniano ostry, podostry i przewlekły BCS, jednak obecnie podział ten z uwagi na brak wartości prognostycznej został zarzucony [17]. Niejednorodność obrazu klinicznego wiąże się ze zmienną lokalizacją istniejącej zakrzepicy (IVC i/lub HV), różną liczbą zajętych naczyń, a także najpewniej dynamiką procesu zakrzepowego [5]. Z drugiej strony manifestacja kliniczna ma bardzo niski związek z czasem trwania choroby, wielu chorych z nasilonymi objawami prezentuje już cechy zaawansowanego włóknienia lub marskości wątroby, a mniej niż 10% z tych chorych ma świeżo przebyty incydent zakrzepowy [23].

Przebieg bezobjawowy BCS rokuje dobrze, w odróżnieniu od postaci jawnych klinicznie, w przypadku których ok. 90% chorych umiera w ciągu 3 lat. Najczęstszą przyczyną zgonów jest oporne na leczenie wodobrzusze prowadzące do wyniszczenia, a także niewydolność wątroby, krwawienie z przewodu pokarmowego lub kombinacja tych czynników [5].

Zespół niedrożności zatok wątrobowych (choroba wenookluzyjna wątroby)

Rozpowszechnienie zabiegów przeszczepiania szpiku, a następnie komórek macierzystych szpiku (*hematopoietic stem cells transplantation* – HSCT) i prowadzonej w związku z tym terapii mieloablacyjnej zwiększyło częstość występowania SOS (dawniej VOD) do nawet 50% chorych przygotowywanych do przeszczepienia. Wiązało się to ze stosowanymi schematami leczenia opartymi na cyklofosfamidzie czy azatioprynie w połączeniu z napromienianiem całego ciała dużymi dawkami promieniowania jonizującego [21]. Obecnie częstość występowania tego powikłania zmalała w wyniku stosowania profilaktyki oraz zmiany schematów mieloablacyjnych i dotyczy jedynie 14% chorych [24, 25]. Poza poddawaniem powyższym zabiegom do wystąpienia SOS predysponuje przewlekłe leczenie wieloma chemioterapeutykami (tab. 2), stosowanymi w bardziej konwencjonalnych dawkach, np. w przewlekłym leczeniu immunosupresyjnym.

Wystąpienie SOS łączy się także z innymi czynnikami: alkaloidem pirolizydynowym, którym bywa skażona żywność lub napary herbat ziołowych [4], napromienianiem wątroby czy przetoczeniem masy płytkowej zanieczyszczonej osoczem niezgodnym grupowo [1]. W przypadku toksyczności alkaloidu pirolizydynowego problem ma najczęściej charakter epidemiczny i endemiczny [6].

TABELA 2. Leki wywołujące zespół niedrożności zatok wątrobowych (*sinusoidal obstructive syndrome* – SOS)

6-merkaptopuryna
6-tioguanidyna
aktynomycyna D
azatiopryna
arabinozyd cytozyny
dakarbazyna
gemtuzumab-ozogamcyna
karmustyna
mitomycyna
oksaliplatyna
uretan

W tabeli nie ujęto leków, których potencjał wywołania SOS jest związany z równoczesnym stosowaniem innych leków i/lub napromienianiem całego ciała (cyklofosfamid, busulfan, melfalan).

W przebiegu choroby dochodzi do obstrukcji krążenia wewnątrzwątrobowego, przy czym okluzję żył centralnych stwierdza się jedynie u ok. 55% pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby i u 75% z przebiegiem ostrym [26]. U osób po HSCT czas ujawnienia się choroby zależy od zastosowanego schematu terapeutycznego i wynosi w przypadku cyklofosfamid 20 dni od zastosowania leku, ale także później przy innych wariantach leczenia. Po spożyciu zanieczyszczonych olejów objawy mogą się pojawić nawet 2,5 roku od narażenia [1].

Obraz kliniczny jest zróżnicowany i nie do odróżnienia od BCS. Ze względu na nasilenie objawów wyodrębnia się trzy postaci kliniczne SOS: łagodną o samoograniczającym się przebiegu, niewymagającą leczenia, o średnio ciężkim przebiegu, w której występują retencja płynów wymaga czasowej terapii odwadniającej, oraz ciężką, gdy objawy nie ustępują w ciągu 100 dni mimo stosowanego intensywnego leczenia, najczęściej prowadzącą do śmierci chorego. Wskaźnikami negatywnymi rokowniczo są nasilona hiperbilirubinemia oraz przewodnienie, a także wysoka aktywność transaminaz. Pogorszenie funkcji nerek i niewydolność wielonarządowa łączą się z wysoką śmiertelnością, sięgającą 100%. W SOS o przebiegu łagodnym do zgonu dochodzi u ok. 9% chorych [1].

Zakrzepica żyły wrotnej

Niedrożność pnia żyły wrotnej lub jej odgałęzień prowadząca do zakrzepicy (PVT) jest związana z obecnością czynników lokalnych, których udział łączy się z ok. 30% przypadków PVT, oraz ogólnych odpowiedzialnych za pozostałe 70%. Do najważniejszych czynników lokalnych należą nowotwory złośliwe występujące w dorzeczu żyły wrotnej oraz marskość wątroby. Poza tym istotne znaczenie mają wszelkie procesy zapalne toczące się w jamie brzusznej oraz zabiegi chirurgiczne (tab. 3). Czynniki ogól-

ne, podobne do wywołujących BCS, obejmują przede wszystkim nowotwory mieloproliferacyjne czy zaburzenia genetyczne związane z czynnikami pro- i antykoagulacyjnymi [4].

Częstość występowania PVT jest różna w zależności od badanej populacji i wynosi od 1% (wg blisko 24 000 badań autopsyjnych ujętych w szwedzkim badaniu populacyjnym przeprowadzonym w latach 1970–1982 [27]) do 5–40% u chorych z marskością wątroby [28, 29]. Ryzyko wystąpienia zakrzepicy w marskości wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania choroby. W skali MELD (*Model of End Stage Liver Disease*) wynik powyżej 13 odnotowano u 49% chorych. Ryzyko wzrastało także wraz ze zwiększeniem liczby punktów w skali Childa-Turcotte’a-Pugha (CTP) [30, 31]. W przypadku chorych z marskością rozwój PVT jest ściśle związany ze zwolnieniem prędkości przepływu krwi wrotnej na skutek przebudowy marskiej, a wartość prędkości przepływu w żyłę wrotną poniżej 15 ml/s wskazuje na zwiększone ryzyko PVT z czułością 85,7% i specyficznością 78% [30].

Z klinicznego punktu widzenia PVT obejmuje dwa stadia tej samej choroby, o tej samej etiologii, ale różniące się przebiegiem i leczeniem. Są to ostra i przewlekła PVT. Podstawą różnicowania są wyniki badań obrazowych. Stały materiał zakrzepowy i brak krążenia obocznego wskazują na niedawny incydent zakrzepowy, a duże kolaterale wrotno-wrotne i brak uwidocznienia żyły wrotnej świadczą o przewlekłości procesu. Dodatkowym objawem jest tzw. przekształcenie jamiste żyły wrotnej świadczące o przejęciu przez krążenie oboczne funkcji żyły wrotnej, a tym samym o długotrwałości PVT [2, 4].

Ostra i przewlekła zakrzepica żyły wrotnej u chorych bez marskości wątroby

Ostra PVT obejmuje okres następujący bezpośrednio po powstaniu zakrzepicy, która poza żyłą wrotną może obejmować, w różnym zakresie, pozostałe naczynia tworzące pień PV, czyli żyły krezkowe i żyłę śledzionową. Stopień niedrożności naczyń może być zmienny – od całkowitej obstrukcji do częściowej drożności. W obrazie klinicznym dominuje ból brzucha lub okolicy lędźwiowej o nagłym początku i nasilającym się natężeniu w ciągu kilku dni. Brzuch może być nieco wzdęty, co wiąże się z niedrożnością jelit. Nie występują objawy otrzewnowe poza przypadkami, kiedy u podłoża choroby leży stan zapalny. Częściowa zakrzepica wiąże się z bardziej skąpoobjawowym przebiegiem klinicznym, natomiast zajęcie żył krezkowych powoduje oprócz nasilenia bólu brzucha niekruwą biegunkę [32–34]. W przypadkach izolowanej zakrzepicy PVT objawy kliniczne ustępują po udrożnieniu

TABELA 3. Lokalne czynniki związane z zakrzepicą żyły wrotnej (*portal vein thrombosis* – PVT) [4]

Nowotwory w obrębie jamy brzusznej
Miejscowe stany zapalne (zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie uchyłków jelita grubego, zapalenie wyrostka robaczkowego, ostre zapalenie trzustki, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby w przebiegu infekcji cytomegalowirusem – CMV)
Uszkodzenie naczyń układu żyły wrotnej (splenektomia, kolektomia, gastrektomia, cholecystektomia, uraz brzucha, chirurgiczne wytworzenie anastomozy wrotno-systemowej, TIPS, transplantacja wątroby)
Marskość wątroby z zachowaną funkcją narządu przy obecności czynników wywołujących wymienionych powyżej
Niewyrównana choroba wątroby

naczynia lub wytworzeniu krążenia obocznego. W sytuacji niedrożności żył kręzkowych może dojść do niedokrwienia jelit ze wszystkimi tego konsekwencjami, na co może wskazywać brak poprawy klinicznej w ciągu 5–7 dni, wodobrzusze i krwawa biegunka. Infekcyjne podłoże zakrzepicy wiąże się z występowaniem typowych objawów uogólnionego zakażenia: gorączki z dreszczami, bolesności wątroby czy wstrząsu septycznego [4].

U części chorych przebieg jest skąpoobjawowy i rozpoznanie ustala się po przypadkowym stwierdzeniu cech hipersplenizmu lub innych przejawów nadciśnienia wrotnego (np. żylaki przełyku). Objawy związane z cholangiopatią wywołaną uciskiem i niedokrwieniem dróg żółciowych przez powstałe naczynia krążenia obocznego, czyli żółtaczką, zapalenie dróg żółciowych, trzustki czy kamica żółciowa, występują rzadko [1, 2, 35].

Zakrzepica żyły wrotnej w przebiegu marskości wątroby

Marskość wątroby jest stanem prozakrzepowym, co wiąże się z równoczesnym zwiększeniem stężenia czynnika VIII mającego działanie prokoagulacyjne i zmniejszeniem stężenia białka C będącego antykoagulantem [36]. Zakrzepica żyły wrotnej jest najczęstszym zdarzeniem zakrzepowym u chorych z marskością wątroby, przebiegającym często bezobjawowo (ok. 43% chorych) i wykrywanym niekiedy przypadkowo w trakcie rutynowego badania ultrasonograficznego. Z drugiej strony PVT jest wykrywana wraz z krwawieniem z żyłaków u ok. 39% chorych, a u 18% w czasie diagnostyki dolegliwości bólowych w jamie brzusznej. Typowo występuje powiększenie śledziony [37]. Zakrzepica żyły wrotnej jest niezależnym czynnikiem ryzyka krwawienia z żyłaków w górnym odcinku przewodu pokarmowego (przełyku, żołądka i dwunastnicy) i wiąże się z trudnościami w opanowaniu krwawienia i jego nawrotów, a co za tym idzie – ze zwiększoną ponad 2-krotnie w porównaniu z chorymi bez PVT 6-tygodniową śmiertelnością [1, 38]. Co więcej, przebycie PVT pogarsza przeżycie chorych po transplantacji wątroby zarówno we wczesnym, jak i późnym okresie po operacji [1].

DIAGNOSTYKA CHORÓB ZAKRZEPOWYCH NACZYŃ WĄTROBOWYCH

W diagnostyce chorób zakrzepowych wykorzystuje się metody obrazowe. U większości chorych wstępne rozpoznanie ostrej PVT można ustalić na podstawie badania ultrasonograficznego ujawniającego obecność hiperechogenicznego materiału w obrębie naczynia

z jego poszerzeniem, a badanie dopplerowskie potwierdza całkowity lub zmniejszony przepływ krwi. Czułość badania dopplerowskiego w diagnostyce zakrzepicy wrotnej sięga 90% w przypadku całkowitej zakrzepicy i wynosi jedynie 50% w przypadku zakrzepicy częściowej [39], dodatkowo wartość diagnostyczna tego badania ściśle zależy od doświadczenia i spostrzegawczości operatora [40]. Koniecznym uzupełnieniem diagnostyki potwierdzającym rozpoznanie jest angiografia tomografii komputerowej (angio-TK) lub rezonansu magnetycznego (angio-RM, mniejsza wartość niż angio-TK) z wykorzystaniem obrazów wykonanych w fazie wrotnej. Badania te umożliwiają także ocenę pozostałych naczyń dorzecza żyły wrotnej, takich jak naczynia kręzkowe, słabo widoczne w badaniu ultrasonograficznym. Pozwalają stwierdzić ewentualny naciek zapalny lub nowotworowy na ścianę żyły wrotnej. Ocena przewlekłości procesu zakrzepowego na podstawie badań obrazowych nie jest łatwa – obecność hiperintensywnego zakrzepu w świetle naczynia może wskazywać na krótszy niż 30 dni okres powstania zakrzepicy przed wystąpieniem objawów klinicznych, a brak przekształcenia jamistego może być dodatkowym dowodem na ostrość procesu. Z drugiej strony kolaterale naczyniowe mogą się tworzyć już po 15–30 dniach od wystąpienia objawów, co ogranicza ich wartość diagnostyczną [1, 40]. W przypadku przewlekłej PVT badania obrazowe (angio-TK, angio-RM) powinny ujawnić obecność licznych, krętych naczyń krążenia obocznego we wnęce wątroby, niejednorodną, powiększoną wątrobę o mozaikowatym wzmocnieniu miąższu z powiększonym segmentem 1 i 4, poszerzenie tętnicy wątrobowej i łagodne, nieregularne poszerzenia dróg żółciowych [41]. Niekiedy przy niejednoznaczności obrazu klinicznego może być wskazane wykonanie biopsji wątroby lub nieinwazyjnej oceny uszkodzenia narządu przy użyciu technik elastograficznych [1].

W przypadku BCS złotym standardem diagnostycznym pozostaje wenografia, w której obrazy są uzyskiwane poprzez bezpośrednie cewnikowanie przezskórne, przezwątrobowe albo wsteczne poprzez żyłę szyjną lub ramienną [4]. Badanie ultrasonograficzne techniką dopplerowską dobrze koreluje z wynikami badań radiologicznych i w większości przypadków jest podstawą rozpoznania. Za typowe cechy potwierdzające zakrzepicę uważa się obecność szerokiej żyły lub żył wątrobowych z nieobecnym sygnałem przepływu, przepływem odwróconym lub turbulentnym, obecność kolaterali żylnych wewnątrzwątrobowych lub podtorebkowych z ciągłym spektrum przepływu do żył międzyżebrowych lub przeponowych, obecność naczyń o wyglądzie pajęczek sieci w pobliżu ujścia żył wątrobowych do żyły głównej dolnej, nieobecność lub

płaską falę przepływu żylnego i hiperechogeniczne pasmo włókniste w miejscu żyły wątrobowej [4]. Podobne obrazy uzyskuje się w angio-TK lub angio-RM. Typowymi dla BCS zmianami w obrębie mięszu wątroby są hiperechogeniczne guzki (*large regenerative nodules* – LRN) powstające w wyniku zaburzeń perfuzji i zwiększenia przepływu przez tętnicę wątrobową, stwarzające ogromne problemy diagnostyczne z uwagi na trudności w różnicowaniu ze zmianami ogniskowymi o charakterze łagodnym (ogniskowy przerost guzkowy bądź gruczolak wątroby) lub złośliwym (dobrze zróżnicowany rak wątrobowokomórkowy), co w niejednoznacznych przypadkach wymaga wykonania biopsji zmiany [4, 42].

Rozpoznanie SOS ustala się na podstawie typowego obrazu klinicznego i wykazania narażenia na indukujące czynniki toksyczne. Według kryteriów klinicznych, zwanych kryteriami z Seattle, powinny zostać stwierdzone 2 z 3 nieprawidłowości w okresie do 200 dni od HSCT lub transplantacji szpiku. Należą do nich, po wykluczeniu innych przyczyn pojawienia się tych objawów: hiperbilirubinemia ≥ 2 mg%, bolesne powiększenie wątroby i ponad 2-procentowy wzrost masy ciała związany z retencją płynów. Ponieważ kryteria z Seattle powstały w okresie, kiedy terapia mieloablacyjna opierała się na cyklofosfamidzie, obecnie uległy one niewielkiej modyfikacji (kryteria Baltimore) – podstawowym kryterium pozostała hiperbilirubinemia, której powinny towarzyszyć 2 z 3 innych objawów: retencja płynów zwiększająca wagę chorego o co najmniej 5%, bolesna hepatomegalia i wodobrzusze [43–45]. U chorych niespełniających kryteriów klinicznych istnieją wskazania do wykonania przezżyłnej biopsji wątroby, ponieważ badania obrazowe nie pozwalają na ostateczne rozpoznanie choroby. Biopsja przezskórna jest przeciwwskazana z uwagi na współistniejącą trombocytopenię, wodobrzusze i zaburzenia krzepnięcia. Cechy nadciśnienia wrotnego z powiększeniem wątroby i śledziony, odwątrobowy przepływ w żyłach wrotnej mogą być pomocne diagnostycznie, ale nie są specyficzne [1].

LECZENIE CHOROÓB ZAKRZEPOWYCH

Leczenie w tej grupie chorych polega głównie na stosowaniu leków obniżających krzepnięcie krwi, a czas terapii jest uzależniony od czynnika etiologicznego wywołującego zakrzepicę i waha się od kilku miesięcy po całe życie. Ustalenie czynnika leżącego u podłoża choroby jest podstawowym celem diagnostyki, możliwe jest także równoczesne występowanie kilku determinant prozakrzepowych.

W przypadku SOS istotniejsze od terapii są profilaktyka i identyfikacja czynników predysponujących

do wystąpienia zespołu. Obecność przewlekłej choroby wątroby, wcześniejsze epizody SOS czy dobór schematu terapeutycznego pozwalają na zmniejszenie ryzyka [1]. Stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej lub dożyłnej w profilaktyce poddano ocenie w kilku badaniach prospektywnych i uzyskano rozbieżne wyniki [46, 47]. Metaanaliza wykazała, że tego typu terapia nieistotnie statystycznie zmniejszała częstość SOS o lżejszym przebiegu, pozostając bez wpływu na ciężką postać [48]. Defibrotyd, preparat będący mieszaniną jednoniciowych oligodezokserybonukleotydów wyekstrahowanych ze śluzówki jelita świni o właściwościach przeciwzakrzepowych i angiogennych, znalazł zastosowanie zarówno w profilaktyce, jak i terapii SOS. Lek ma działanie przeciwzapalne, a poprzez zwiększenie stężenia prostaglandyny I₂, E₂, prostacyklin i tkankowego aktywatora plazminogenu także fibrynolityczne, dzięki czemu poprawia przeżycie chorych z SOS [49]. Leczenie objawowe w SOS obejmuje stosowanie leków moczopędnych, antybiotykoterapię oraz terapię związaną z niewydolnością wątroby. Przeszyjną wewnątrzwątrobową przetoką wrotno-systemową (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt* – TIPS), odbarczenie chirurgiczne czy transplantacja wątroby mają ograniczoną wartość – czy to z uwagi na patomechanizm choroby związany z uszkodzeniem naczyń zatokowych (TIPS), czy to chorobę nowotworową będącą wskazaniem do toksycznego leczenia, o trudnym do oceny rokowaniu (transplantacja) [1].

W przypadku BCS leczenie przeciwzakrzepowe powinno być rozpoczęte niezwłocznie po stwierdzeniu zakrzepicy, równoległe do leczenia przyczynowego. Leczenie to pozwala na kontrolę choroby u ok. 1/4 pacjentów z BCS, szczególnie przy łagodnym przebiegu. Z uwagi na powodowaną przez heparynę małopłytkowość po 5–7 dniach terapii heparyną drobnocząsteczkową wskazane jest wprowadzenie leczenia doustnymi antykoagulantami i dążenie do uzyskania wartości INR pomiędzy 2 a 3. Brakuje jednoznacznych danych o większej skuteczności terapii heparyną vs antagonistami witaminy K [1, 4]. Powikłania krwotoczne w trakcie terapii doustnymi koagulantami występowały początkowo u 50% chorych, obecnie nadal są stosunkowo częste, ale odsetek chorych spadł do ok. 17%, prawdopodobnie dzięki lepszej profilaktyce w czasie zabiegów inwazyjnych lub skuteczniejszemu zapobieganiu powikłaniom nadciśnienia wrotnego [50, 51]. Skuteczność terapii ocenianą jako ustąpienie objawów klinicznych – wodobrzusza, encefalopatii – oraz brak incydentów krwawienia zależnego od nadciśnienia wrotnego wraz z normalizacją aktywności transaminaz i stężeniem bilirubiny nieprzekraczającym 1,5 mg% wykazano u 61% chorych wyłączonych z terapii TIPS po leczeniu trwającym 15–33 miesięcy [52]. Dane na

temat stosowania nowych leków przeciwzakrzepowych są jeszcze niewystarczające.

Mimo podjęcia leczenia przeciwzakrzepowego u ok. 1/3 pacjentów nadal występuje zwężenie IVC lub VC i tacy chorzy, w przypadku utrzymywania się objawów klinicznych, są kandydatami do angioplastyki przeznaczeniowej połączonej z implantacją stentu. U chorych niemających objawów tego typu postępowanie jest dyskusyjne [5]. W razie niepowodzenia leczenia antykoagulantem i wykluczenia chorego z zabiegu plastyki naczyniowej kolejnym krokiem w terapii jest wytworzenie TIPS lub chirurgicznego połączenia naczyniowego, najczęściej między żyłą krezkową a IVC. Pozwala to na odciążenie łożyska naczyniowego wątroby i wiąże się z doskonałym przeżyciem, sięgającym po roku 88%, a po 5 latach 78% wśród chorych poddanych TIPS [52]. U pozostałych 10–20% pacjentów, u których terapia farmakologiczna, angioplastyka lub TIPS nie przyniosły poprawy, rozważa się przeprowadzenie transplantacji wątroby (*liver transplantation* – LTx). W 2 retrospektywnych analizach, które objęły ponad 750 chorych, 5-letnie przeżycie po LTx wyniosło 80% [53, 54]. Na przeżycie chorych nie miały wpływu wcześniej podjęte procedury terapeutyczne obejmujące zabiegi naczyniowe. Leżący u podłoża większości przypadków MPN wiązał się jedynie ze zwiększoną liczbą powikłań okołoperacyjnych, ale nie wpływał na przeżycie [4].

U pacjentów z zakrzepicą żyły wrotnej postępowanie terapeutyczne jest uzależnione od współistnienia marskości wątroby. W grupie chorych bez marskości efekty terapii przeciwzakrzepowej są doskonałe. W wieloośrodkowym badaniu europejskim, w którym oceniano skuteczność leczenia u 95 chorych z ostrą zakrzepicą, udrożnienie naczynia uzyskano u 33% chorych. Czynnikiem predykcyjnym niepowodzenia leczenia okazały się obecność wodobrzusza oraz towarzysząca zakrzepica żyły śledzionowej [55]. Wykazano także, że wzmocnienie pokontrastowe materiału zakrzepowego przed rozpoczęciem terapii wiąże się z większymi szansami na skuteczność leczenia [56]. W kilku retrospektywnych analizach obejmujących chorych z ostrą zakrzepicą, u których wdrożono leczenie przeciwzakrzepowe niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania, rekanalizację po 6-miesięcznej terapii uzyskano u 90% chorych, w tym całkowitą u 50%, a częściową u 40% pacjentów. Jedynie u 10% chorych nie uzyskano efektu terapeutycznego [57]. Długość terapii przeciwzakrzepowej w przypadku ostrej PVT nie została określona. Według ekspertów leczenie należy prowadzić co najmniej 3 miesiące, a u chorych z obecnością czynników ryzyka nie powinno ono zostać przerwane [4]. Powikłania krwotoczne są rzadkie, dotyczą ok. 9% chorych, a śmiertelność niska (2%) i niezwią-

zana z powikłaniami krwotocznymi [1]. W większości badań u chorych bez marskości wątroby leczenie przeciwzakrzepowe opierało się początkowo na niefrakcjonowanej lub drobnocząsteczkowej heparynie, którą po ustabilizowaniu stanu klinicznego chorego zamieniano na antagonistów witaminy K. Leczenie trombolityczne z wykorzystaniem dostępu przezwątrobowego lub przezszyjnego opisano w ok. 100 przypadkach, głównie jako doniesienia kazuistyczne. Efekt terapeutyczny był zbliżony do skuteczności terapii antykoagulacyjnej, natomiast u ok. 50% chorych doszło do powikłań krwotocznych związanych z procedurą zabiegową. Chirurgiczna trombektomia wiązała się z ok. 30-procentową skutecznością. W tym przypadku ze względu na dobre przeżycie 5-letnie, sięgające 70%, u chorych z przewlekłą PVT pod uwagę należy wziąć bilans korzyści i ryzyka [1].

Kompleksowe postępowanie u chorych bez marskości wątroby z przewlekłą PVT obejmuje profilaktykę i leczenie krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, terapię przeciwzakrzepową oraz leczenie cholangiopatii wrotnej. Zapobieganie krwotokowi żołądkowo-jelitowemu to typowe postępowanie obejmujące stosowanie β -adrenolityków uzupełniane zabiegami endoskopowymi, podobnie jak u chorych z marskością wątroby. Cholangiopatia wrotna lub biliopatia wrotna to związane z niedokrwieniem i/lub kompresją dróg żółciowych przez kolaterale naczyniowe uszkodzenie dróg żółciowych skutkujące ich zwężeniem i w konsekwencji żółtaczką, bólem brzucha, zapaleniem dróg żółciowych i kamicą żółciową. Postępowanie terapeutyczne obejmuje leczenie farmakologiczne z zastosowaniem kwasu ursodezoksycholowego, zabiegi endoskopowe, chirurgiczne czy ostatecznie TIPS i ewentualnie przeszczepienie wątroby [58]. Leczenie przeciwzakrzepowe zmniejsza ryzyko kolejnych incydentów zakrzepowych, szczególnie u chorych z czynnikami ryzyka. Równocześnie jednak wykazano, że leczenie to zwiększa istotnie ryzyko krwotoku żołądkowo-jelitowego [59, 60]. Ocena korzyści z terapii musi być w tej sytuacji dokonywana indywidualnie.

Jak wspomniano wyżej, marskość wątroby jest stanem prozakrzepowym, ryzyko progresji istniejącej zakrzepicy jest duże i wynosi 48–70% w ciągu 2 lat [61]. W prowadzonym przez rok badaniu z randomizacją z zastosowaniem enoksaparyny w dawce 4000 IU/dobę u chorych bez PVT wykazano brak incydentów zakrzepowych w grupie leczonej vs 16,6% przypadków PVT w grupie kontrolnej oraz dodatkowo poprawę przeżycia i funkcji wątroby [62]. W badaniach obserwacyjnych stwierdzono bezpieczeństwo stosowania leków przeciwzakrzepowych w grupie chorych z PVT i marskością z niskim ryzykiem powikłań krwotocznych, wynoszącym 0–18%, z wysokim odsetkiem

rekanalizacji, sięgającym 66%, i pełnej drożności – 41,5% [63]. Istotnym czynnikiem zwiększającym szansę udrożnienia naczynia jest podjęcie terapii w ciągu 6 miesięcy od wystąpienia zakrzepicy. Przerwanie leczenia po uzyskaniu efektu terapeutycznego wiąże się z ok. 38-procentowym ryzykiem nawrotu [1]. Brakuje jednak odpowiednio dużych badań prospektywnych pozwalających na zaproponowanie standardów leczenia przeciwzakrzepowego w tej grupie chorych. Każdy przypadek należy rozpatrywać indywidualnie z uwzględnieniem występowania dodatkowych, poza marskością wątroby, czynników prozakrzepowych. Do grupy ryzyka postępu choroby zalicza się pacjentów z już przeżytym incydentem zakrzepowym, niekoniecznie obejmującym żyłę wrotną, a także chorych oczekujących na transplantację wątroby, u których leczenie antykoagulacyjne należy rozważyć aż do przeszczerpienia [1, 4].

PODSUMOWANIE

Najczęstszą przyczyną chorób zakrzepowych naczyń wątrobowych jest nadkrzepliwość związana ze współistnieniem chorób hematologicznych zarówno nabytych, jak i wrodzonych, a także z obecnością marskości wątroby jako czynnika prozakrzepowego. Obraz kliniczny, niecharakterystyczny i niespecyficzny, może obejmować brak objawów aż po piorunująco postępującą niewydolność wątroby o złym rokowaniu. Diagnostyka obrazowa – badanie dopplerowskie uzupełnione o kontrastowe badania tomografii komputerowej czy rezonansu magnetycznego – umożliwia szybkie ustalenie właściwego rozpoznania i niezwłoczne wdrożenie terapii, czasami prowadzonej do końca życia chorego. Oprócz leczenia antykoagulacyjnego mogącego doprowadzić do udrożnienia naczynia konieczna jest identyfikacja czynników prozakrzepowych, co niejednokrotnie pozwala na uzupełnienie terapii o leczenie przyczynowe i tym samym zmniejsza ryzyko wystąpienia kolejnego incydentu zakrzepowego.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. EASL Clinical Practice Guidelines. Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016; 64: 179-202.
2. Valla DC, Cazals-Hatem D. Vascular liver diseases on the clinical side: definitions and diagnosis, new concepts. *Virchows Arch* 2018; 473: 3-13.
3. Condat B, Pessione F, Denninger MH, et al. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000; 32: 466-70.
4. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. AASLD Guidelines. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009; 49: 1729-64.
5. Valla DC. Budd-Chiari syndrome/hepatic venous outflow tract obstruction. *Hepatol Int* 2018; 12 (Suppl 1): S168-S80.
6. Mały E, Błaszczyk K, Przyborska K, et al. Występowanie mutacji V617F genu JAK2 u pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi. *Acta Haematol Pol* 2010; 41: 75-8.
7. Landolfi R, Di GL, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Leukemia* 2008; 22: 2020-8.
8. Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, et al. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol* 2005; 129: 553-60.
9. Tripodi A, Primignani M, Lemma L, et al. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 59: 265-70.
10. Marchetti M, Castoldi E, Spronk HM, et al. Thrombin generation and activated protein C resistance in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood* 2008; 112: 4061-8.
11. Qi X, Ren W, De Stefano V, et al. Associations of coagulation factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1801-12.
12. Zhang P, Zhang J, Sun G, et al. Risk of Budd-Chiari syndrome associated with factor V Leiden and G20210A prothrombin mutation: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e95719.
13. Qi X, De Stefano V, Su C, et al. Associations of antiphospholipid antibodies with splanchnic vein thrombosis: a systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e496.
14. Smalberg JH, Darwish MS, Braakman E, et al. Myeloproliferative disease in the pathogenesis and survival of Budd-Chiari syndrome. *Haematologica* 2006; 91: 1712-3.
15. Hoekstra J, Leebeek FW, Plessier A, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari syndrome: findings from a cohort study. *J Hepatol* 2009; 54: 908-14.
16. Seijo S, Plessier A, Hoekstra J, et al. Good long-term outcome of Budd-Chiari syndrome with a step-wise management. *Hepatology* 2013; 57: 1962-8.
17. Hoekstra J, Janssen HLA. Diagnosis, treatment and prognosis of Budd-Chiari syndrome. *Neth J Med* 2008; 66: 334-9.
18. Murad SD, Valla DC, de Groen PC, et al. Pathogenesis and treatment of Budd-Chiari syndrome combined with portal vein thrombosis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 83-90.
19. Holland-Fischer P, Gronbaek H, Astrup L, et al. Budd-Chiari and inferior caval vein syndromes due to membranous obstruction of the liver veins: successful treatment with angioplasty and transcaval transjugular intrahepatic porto-systemic shunt. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1025-8.
20. Hadengue A, Poliquin M, Vilgrain V, et al. The changing scene of hepatic vein thrombosis: recognition of asymptomatic cases. *Gastroenterology* 1994; 106: 1042-7.
21. Murad SD, Plessier A, Hernandez-Guerra M, et al. for EN-Vie (European Network for Vascular Disorders of the Liver). Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 2009; 151: 167-75.
22. Musialik J, Hartleb M, Baron J, et al. Wątrobowe zmiany ogniskowe u chorego z zespołem Budda-Chiari. *Gastroenterol Prakt* 2010; 2: 72-3.
23. Langlet P, Escolano S, Valla D, et al. Clinicopathological forms and prognostic index in Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2003; 39: 496-50.

24. McDonald GB, Slattery JT, Bouvier ME, et al. Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 101: 2043-8.
25. Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 157-68.
26. Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG, et al. Venooclusive disease of the liver after marrow transplantation: histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology* 1994; 19: 1171-80.
27. Ogren M, Bergqvist D, Bjorck M, et al. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2115-9.
28. Fimognari FL, Violi F. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Intern Emerg Med* 2008; 3: 213-8.
29. Rajani R, Bjornsson E, Bergquist A, et al. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1154-62.
30. Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol* 2009; 51: 682-9.
31. Nery F, Chevret S, Condat B, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015; 61: 660-7.
32. Sheen CL, Lamparelli H, Milne A, et al. Clinical features, diagnosis and outcome of acute portal vein thrombosis. *Q J Med* 2000; 93: 531-4.
33. Clavien PA. Diagnosis and management of mesenteric infarction. *Br J Surg* 1990; 77: 601-3.
34. Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol* 2000; 32: 865-71.
35. Dhiman RK, Saraswat VA, Valla DC, et al. Portal cavernoma cholangiopathy: consensus statement of a working party of the Indian national association for study of the liver. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4 (Suppl 1): S2-S14.
36. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 147-56.
37. Manzano-Robleda MC, Barranco-Fragoso B, Uribe M, et al. Portal vein thrombosis: What is new? *Ann Hepatol* 2015; 14: 20-7.
38. D'Amico G, de Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Posttherapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599-612.
39. Rodriguez-Castro KI, Porte RJ, Nadal E, et al. Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2012; 94: 1145-53.
40. Plessier A, Rautou PE, Valla DC. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol* 2012; 56: S25-S38.
41. Vilgrain V, Condat B, Bureau C, et al. Atrophy-hypertrophy complex in patients with cavernous transformation of the portal vein: CT evaluation. *Radiology* 2006; 241: 149-55.
42. Sempoux C, Balabaud C, Paradis V, et al. Hepatocellular nodules in vascular liver diseases. *Virchows Arch* 2018; 473: 33-44.
43. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation – a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 255-67.
44. Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, et al. Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987; 44: 778-83.
45. Lee JL, Gooley T, Bensinger W, et al. Venooclusive disease of the liver after busulfan, melphalan, and thiopeta conditioning therapy: incidence, risk factors, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999; 5: 306-15.
46. Attal M, Huguet F, Rubie H, et al. Prevention of regimen-related toxicities after bone marrow transplantation by pentoxifylline – a prospective, randomized trial. *Blood* 1993; 82: 732-6.
47. Rosenthal J, Sender L, Secola R, et al. Phase II trial of heparin prophylaxis for veno-occlusive disease of the liver in children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 185-91.
48. Imran H, Tleyjeh IM, Zirakzadeh A, et al. Use of prophylactic anticoagulation and the risk of hepatic veno-occlusive disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 677-86.
49. Chao N. How I treat sinusoidal obstruction syndrome. *Blood* 2014; 123: 4023-6.
50. Rautou PE, Douarin L, Denninger MH, et al. Bleeding in patients with Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2011; 54: 56-63.
51. Seijo S, Plessier A, Hoekstra J, et al. Good longterm outcome of Budd-Chiari syndrome with a step-wise management. *Hepatology* 2013; 57: 1962-8.
52. Shukla A, Bhatia SJ. Outcome of patients with primary hepatic venous obstruction treated with anticoagulants alone. *Indian J Gastroenterol* 2010; 29: 8-11.
53. Mentha G, Giostra E, Majno PE, et al. Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: A European study on 248 patients from 51 centres. *J Hepatol* 2006; 44: 520-8.
54. Segev DL, Nguyen GC, Locke JE, et al. Twenty years of liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: a national registry analysis. *Liver Transpl* 2007; 13: 1285-94.
55. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010; 51: 210-8.
56. Maruyama H, Ishibashi H, Takahashi M, et al. Prediction of the therapeutic effects of anticoagulation for recent portal vein thrombosis: a novel approach with contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging* 2012; 37: 431-8.
57. Condat B, Pessione F, Denninger MH, et al. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000; 32: 466-70.
58. Franceschet I, Zanetto A, Ferrarese A, et al. Therapeutic approaches for portal biliopathy: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 9909-20.
59. Condat B, Pessione F, Hillaire S, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001; 120: 490-7.
60. Spaander MC, Hoekstra J, Hansen BE. Anticoagulant therapy in patients with non-cirrhotic portal vein thrombosis: effect on new thrombotic events and gastrointestinal bleeding. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 452-9.
61. Luca A, Caruso S, Milazzo M, et al. Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Radiology* 2012; 265: 124-32.
62. Villa E, Cammà C, Marietta M. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1253-60.
63. Hansrani V, Khanbhai M, McCollum C. The prevention of venous thromboembolism in surgical patients. *Adv Exp Med Biol* 2017; 906: 1-8.

PRACA POGLĄDOWA

Statyny a wątroba – fakty i mity

Statins and the liver – facts and myths

Anna Piekarska, Aleksandra Berkan-Kawińska

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny
w Łodzi

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

STRESZCZENIE

Statyny zmniejszają śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych (*cardiovascular diseases* – CVD) i są szeroko stosowane od wielu lat. Niestety pomimo oczywistego korzystnego wpływu na układ krążenia statyny budzą wiele obaw w kontekście chorób wątroby. Obserwacje dużych grup chorych wskazują, że hepatotoksyczność statyn jest zjawiskiem nie tylko rzadkim, lecz także niemożliwym do przewidzenia. Pomimo że u niektórych chorych może wystąpić wzrost aktywności aminotransferaz w wyniku stosowania statyn, to jeśli nie przekracza on 3-krotnie górnej granicy normy, nie powinien powodować zaprzestania leczenia statynami. Ponadto u chorych z ewidentną patologią wątroby statyny nie tylko nie są lekami przeciwwskazanymi, ale wręcz ich działanie może się okazać niezwykle korzystne. Wykazano, że u osób zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) statyny nasilają aktywność leków przeciwwirusowych (choć wchodzą z nimi w liczne interakcje) i hamują postęp włóknienia wątrobowego. U chorych z marskością wątroby statyny nie tylko korzystnie modulują włóknienie, lecz także mogą zmniejszać nadciśnienie wrotne i ryzyko onkogenezy. U chorych na wczesnych etapach rozwoju HCC, statyny mogą ograniczać przerzutowanie ognisk nowotworu. Liczne korzystne działania statyn obserwowano także w chorobach dróg żółciowych. Wielotorowe działanie statyn sprawia, że mogą być one stosowane z korzyścią w profilaktyce i leczeniu chorób układu krążenia, jak również bez lęku w przebiegu licznych chorób wątroby.

SŁOWA KLUCZOWE: statyny, wątroba, hepatotoksyczność.

ABSTRACT

Statins are known to reduce mortality from cardiovascular diseases and have been widely used for many years. Despite their well-established positive influence on circulatory system, statins are believed to have a harmful effect on the liver. However, observational studies including large groups of patients indicate that statins hepatotoxicity is not only rare, but also difficult to predict. Although some patients may experience a rise in serum activity of transaminases, an increase of less than 3 times the upper limit is not an indication to statins withdrawal. Moreover, in patients with evident liver pathology statins are not contraindicated and their use may be extremely beneficial. Statins have been proven to increase the activity of direct-acting antivirals and reduce the progression of liver fibrosis. In patients with liver cirrhosis statins are believed to modulate fibrosis as well as to reduce portal hypertension and risk of oncogenesis. In early stages of HCC they may also limit metastasis formation. Multiple positive effects of statins were also observed in biliary diseases. Due to their pleiotropic effects statins might not only be beneficial for the prophylaxis and treatment of cardiovascular diseases, but also may be widely used in many liver pathologies.

KEY WORDS: statins, liver, hepatotoxicity.

WSTĘP

Wiele lat temu udowodniono, że statyny poprzez obniżenie stężenia cholesterolu o niskiej gęstości (*low-density lipoprotein cholesterol* – LDL-C) zmniejszają śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych (*cardiovascular diseases* – CVD), a także ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z bardzo wysokim, wysokim i umiarkowanym ryzykiem CVD [1]. Chociaż statyny są uważane za leki o bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa, ze względu na ich szerokie zastosowanie istnieją obawy, że działania niepożądane z nimi związane mogą spowodować w części przypadków rezygnację z ich użycia [2]. W artykule dokonano przeglądu piśmiennictwa poświęconego działaniu i bezpieczeństwu statyn u osób z chorobami wątroby.

MECHANIZM DZIAŁANIA STATYN

Statyny są lekami o wielotorowym mechanizmie działania.

Bezpośredni wpływ hipolipemiczny

W wewnątrzkomórkowej syntezie cholesterolu z koenzymu A uczestniczy szereg różnych enzymów, z których główną rolę odgrywa reduktaza hydroksymetyloglutarylo-CoA. Katalizuje ona przemianę 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA (HMG-CoA) do kwasu mewalonowego, z którego następnie w wyniku kolejnych reakcji syntetyzowany jest cholesterol [3]. Reduktaza hydroksymetyloglutarylo-CoA jest głównym celem działania statyn, które wiążą się z jej miejscem aktywnym, zmieniają jej konformację i poprzez hamowanie pracy tego enzymu powodują zablokowanie syntezy cholesterolu [3, 4]. Co więcej, w związku ze zmniejszeniem wątrobowego stężenia cholesterolu dochodzi do zwiększenia ekspresji receptorów dla LDL na powierzchni hepatocytów [5]. Ponieważ hepatocyty odpowiadają za wychwyt ok. 50% całej puli cholesterolu LDL, zwiększenie aktywności receptorów dla LDL na ich powierzchni prowadzi do istotnego obniżenia stężenia LDL w surowicy [4]. Ponadto statyny hamują syntezę apolipoproteiny B-100, co prowadzi do dalszego zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL, a także triglicerydów w surowicy [4]. Dzięki temu statyny są skuteczne także u osób z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, w której dochodzi do mutacji w genie receptora LDL [6].

Wpływ plejotropowy

Poza bezpośrednią ingerencją w cykl syntezy cholesterolu statyny wykazują też korzystny wpływ na

układ sercowo-naczyniowy poprzez wiele innych mechanizmów.

Jednym z nich jest regulacja syntezy tlenu azotu (*nitric oxide* – NO). Tlenek azotu rozszerza naczynia krwionośne, obniża zdolność płytek krwi do adhezji do śródbłonna oraz redukuje uwalnianie czynników wzrostu z komórek epitelialnych i z przylegających do nich płytek krwi [7]. W warunkach zwiększonego stężenia cholesterolu zdolność komórek śródbłonna naczyniowego do produkcji NO maleje, a nasileniu ulegają procesy jego degradacji. Statyny nie tylko przywracają prawidłową równowagę produkcji NO, obniżając stężenie cholesterolu, lecz także wpływają bezpośrednio na aktywację transkrypcji genu syntazy tlenu azotu, nasilając jego syntezę [8].

Działanie przeciwzapalne statyn objawia się na wiele różnych sposobów. Po pierwsze sam cholesterol jest uważany za cząsteczkę prozapalną i zmniejszenie jego stężenia ogranicza w pewnym stopniu odpowiedź zapalną. Ponadto statyny hamują rozwój stanu zapalnego poprzez ograniczenie migracji i chemotaksji neutrofilów [4]. Wreszcie wykazano, że już kilka dni po włączeniu statyn dochodzi do istotnego zmniejszenia stężenia białka C-reaktywnego oznaczanego metodą o wysokiej czułości (*high-sensitivity C-reactive protein* – hsCRP) [9].

Uważa się, że statyny mają zdolność stabilizacji blaszek miażdżycowych. Niestabilność blaszki miażdżycowej prowadzi do incydentów sercowo-naczyniowych, ponieważ to właśnie na podłożu pękniętej blaszki tworzą się zakrzepy dodatkowo zwężające światło naczyń. Statyny hamują aktywność metaloproteinaz, ograniczając podatność blaszek na pęknięcie [5]. Niektóre z nich (np. rosuwastatyna) przyczyniają się także do redukcji wielkości blaszek oraz zmniejszenia odsetka blaszek „ranliwych” TCFA (*thin-cap fibro-atheroma*), czyli niestabilnych blaszek miażdżycowych charakteryzujących się bogatolipidowym rdzeniem i cienką pokrywą włóknistą, będących szczególnie często przyczyną ostrych zespołów wieńcowych [10].

Hipercholesterolemii towarzyszy stan nadkrzepliwości i zwiększonej aktywacji płytek krwi, przejawiającej się m.in. nasiloną produkcją tromboksanu A_2 [11]. Leczenie statynami powoduje spadek syntezy tromboksanu A_2 [12]. Co więcej, uważa się, że statyny obniżają także zdolność płytek krwi do agregacji, prawdopodobnie na drodze zmniejszenia zawartości lipidów w ich błonie komórkowej, co prowadzi do zmiany jej struktury i ograniczenia jej płynności [13].

Ponadto okazuje się, że statyny wywierają wpływ na przekaznictwo sygnałów komórkowych – hamują bowiem powstawanie nie tylko kwasu mewalonowego, lecz także kolejnych jego pochodnych (izoprenoidów), takich jak farnesyl i geranyl [3]. Cząsteczki te

są potrzebne do prenylacji (modyfikacji polegającej na przyłączeniu reszty farnezylowej lub geranylogeranylowej) wielu białek pełniących funkcję przekaźników sygnału (np. białek Ras) [2]. Ograniczenie procesów prenylacji skutkuje zablokowaniem funkcji niektórych przekaźników.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE STATYN

Najważniejsze działania niepożądane statyn to miopatia i rabdomioliza. Innym skutkiem ubocznym jest zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, które, co należy podkreślić, występują sporadycznie i są odwracalne [2]. Prace z ostatnich lat sugerują nawet, że terapia statynami może być korzystna w przebiegu stłuszczeniowej choroby wątroby. Z drugiej strony nie ulega wątpliwości, że statyny nieznacznie zwiększają częstość występowania cukrzycy typu 2 u osób z dwoma lub więcej składnikami zespołu metabolicznego, jednak korzyści sercowo-naczyniowe z takiego leczenia zdecydowanie przewyższają to ryzyko [14–16]. Według rzadkich doniesień terapia statynami może się wiązać również z niekorzystnym wpływem na nerki (obserwowano np. ostrą niewydolność nerek), ale jednocześnie niektórzy badacze sugerują możliwy ochronny wpływ tych leków na funkcję nerek. Podejrzenia, że statyny mogą nasilać rozwój chorób nowotworowych, nie zostały potwierdzone. Przeciwnie, w kilku badaniach wskazano na korzystne działanie tych leków u pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów. Wczesne obawy o dysfunkcję poznawczą i utratę pamięci związaną ze stosowaniem statyn także nie zostały potwierdzone, a najnowsze dane sugerują nawet możliwy korzystny wpływ statyn na profilaktykę zespołów otępiennych [14–16].

STATYNY U CHORYCH O NIEZNANEJ HISTORII CHOROBY WĄTROBY

Producenci statyn zalecają obecnie, aby oznaczać aktywność aminotransferaz przed rozpoczęciem terapii statynami oraz monitorować ją w trakcie leczenia. Jednocześnie Agencja Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) nie przedstawiła takiej rekomendacji, ponieważ stwierdziła, że poważne uszkodzenie wątroby spowodowane statynami jest rzadkie i nieprzewidywalne u poszczególnych pacjentów [16, 17]. Eksperti FDA dokonali przeglądu aktualnych wytycznych dotyczących monitorowania, które wskazują, że dostępne dowody naukowe nie uzasadniają rutynowego monitorowania aminotransferaz u pacjentów otrzymujących statyny, a niemających objawów [16]. Podstawą powyższego zalecenia jest obserwacja, że nieodwracalne uszkodzenie wątroby spowodowane

przez statyny jest wyjątkowo rzadkie i prawdopodobnie ma charakter nadwrażliwości [16]. Nie ma danych wskazujących, że rutynowe okresowe monitorowanie aminotransferaz jest skutecznym sposobem identyfikacji pacjentów, u których może dojść do znacznego uszkodzenia wątroby w przebiegu terapii statynami. Eksperti uważają ponadto, że identyfikacja pacjentów z izolowanym podwyższonym poziomem aminotransferaz może skłaniać do zaprzestania leczenia statynami, tym samym narażając pacjentów na zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Raporty FDA wskazują, że pomimo rosnącego stosowania statyn od późnych lat 90. XX w., nie odnotowano zauważalnego wzrostu liczby przypadków śmiertelnych lub ciężkich uszkodzeń wątroby związanych z używaniem tych leków [16].

Przykładowo oszacowano, że podawanie lowastatyny, szczególnie w przypadku większych dawek (80 mg/dobę), wiąże się z łagodnym zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaza alaninowa – ALT < 3-krotnie przekraczająca górną granicę normy) u maksymalnie 5% pacjentów [18, 19]. Ryzyko martwicy, cholestazy i piorunującej niewydolności wątroby u leczonych statynami oszacowano na 2 przypadki/1 000 000 leczonych pacjentów [19]. W przypadku innych statyn, takich jak simwastatyna, hepatotoksyczność wydaje się raczej związana z interakcjami między lekami niż z samą simwastatyną [19].

Wytyczne *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) dotyczące dyslipidemii sugerują następujące postępowanie w przypadkach podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych u osoby przyjmującej statyny:

- jeśli ALT < 3-krotnie przekracza górną granicę normy, terapia może być kontynuowana i kontrolowana poprzez oznaczanie aktywności enzymów wątrobowych co roku;
- jeśli wartości wzrosną ≥ 3 -krotnie ponad górną granicę normy, leczenie statynami powinno zostać przerwane lub kontynuowane w zmniejszonej dawce, a aktywność enzymów wątrobowych należy skontrolować w ciągu 4–6 tygodni [20].

STATYNY W PRZEWLEKŁYM ZAPALENIU WĄTROBY

Stosowanie leków lipidowych u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby stanowi wyzwanie. W przypadku większości zaburzeń wątroby problemem było bezpieczeństwo. Istnieją dowody na to, że większość leków zmniejszających stężenie lipidów może być bezpiecznie stosowana w chorobach wątroby [15].

Dodatkowo w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C statyny mogą wywierać bezpośredni

wpływ antyreplikacyjny na wirusa zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) [21]. Szczególnie w połączeniu z lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (*direct-acting antiviral* – DAA) statyny mogą zwiększać skuteczność wirusologiczną, łagodzić progresję włóknienia w wątrobie do marskości wątroby i zmniejszać ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) [22–25].

Należy jednak odnotować, że są doniesienia wskazujące, że stosowanie statyn może wywoływać autoimmunologiczne zapalenie wątroby [18]. Alla i wsp. [26] opisali trzy przypadki autoimmunologicznego zapalenia wątroby – dwa po leczeniu fluwastatyną i jeden po zastosowaniu atorwastatyny. Wcześniej 2-krotnie opisano podobne sytuacje – Pelli i wsp. [27] u 65-letniej kobiety z pierwotną hipercholesterolemią leczoną atorwastatyną oraz Wolters i wsp. po podaniu rosuvastatyny [28]. Są to jednak pojedyncze przypadki tak niekorzystnego działania statyn.

STATYNY W NIEALKOHOLOWEJ STŁUSZCZENIOWEJ CHOROBY WĄTROBY (NASH I NAFLD)

Z uwagi na duże ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH) i niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) u wielu pacjentów w tej grupie są wskazania do stosowania statyn. Terapię statynami uznano za bezpieczną u pacjentów z nietolerancją glukozy, cukrzycą typu 2 i NASH [17].

W badaniu Bril i wsp. nad bezpieczeństwem statyn w tej grupie chorych jedynie 37% pacjentów z NASH otrzymywało statyny pomimo ewidentnych wskazań z powodu wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jednakże u chorych nieprzyjmujących statyn obserwowano wyższe aktywności ALT w osoczu mimo podobnych zmian histologicznych w wątrobie [17].

W badaniach Fostera i wsp. stosowanie atorwastatyny wraz z witaminą C i E skutkowało redukcją stłuszczenia w wątrobie w 70% przypadków vs 34% w grupie kontrolnej w 4-letniej obserwacji [29]. Athyros i wsp. wykazali natomiast, że statyny wybitnie przyczyniają się do redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z NAFLD i tylko w mniej niż 1% przypadków przerwało stosowanie leków z powodu wzrostu ALT [2].

Z kolei Ekstedt i wsp. przeprowadzili ocenę histopatologiczną po 10–16 latach leczenia statynami chorych z NAFLD [30]. Pacjenci, którym później przepisano statyny, mimo że mieli znacząco wyższy wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) i bardziej wyraźne stłuszczenie wątroby oraz częściej stwierdzano u nich cukrzycę, wykazywali znaczną redukcję stłuszczenia

wątroby w czasie obserwacji w przeciwieństwie do pacjentów, którzy nie przyjmowali statyn. Pomimo wysokiego profilu ryzyka progresji zwłóknienia wątroby tylko u nielicznych pacjentów leczonych statyną obserwowano postępujące zwłóknienie [30].

W badaniu Nelsona i wsp., mimo że w grupie otrzymującej simwastatynę odnotowano zmniejszenie stężenia lipoprotein o niskiej gęstości o 26% w porównaniu z placebo, nie stwierdzono statystycznie istotnej poprawy w zakresie aminotransferaz w surowicy, stłuszczenia wątroby, aktywności martwiczo-zapalnej lub stopnia zwłóknienia w stosunku do grupy kontrolnej [31].

W większości prowadzonych badań pominięto jednak aspekt predyspozycji genetycznych mogących stanowić dodatkowe wyjaśnienie różnic dotyczących zwłóknienia wątrobowego. W jednym z dużych badań wieloośrodkowych podjęto ten problem i wykazano, że stosowanie statyn w grupie wysokiego ryzyka jest korzystne, z wyjątkiem pacjentów posiadających allele PNPLA3 I148M [32]. Z tego względu należy rozważyć wskazania do badań genetycznych u pacjentów z NAFLD w celu ustalenia optymalnej terapii [32].

Według dostępnych badań terapia statynami może być bezpiecznie stosowana u osób z dyslipidemią oraz NAFLD, choć nie zawsze przynosi ona poprawę w zakresie stłuszczenia wątroby [16].

STATYNY W CHOROBACH DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Synteza cholesterolu, a zwłaszcza jego wydalanie, może mieć związek z chorobami dróg żółciowych. Zwiększone wydzielanie cholesterolu przyczynia się do powstawania kamieni żółciowych, z możliwymi powikłaniami w postaci zapalenia dróg żółciowych, zapalenia pęcherzyka żółciowego, żółciowego zapalenia trzustki lub przewlekłych chorób cholestatycznych [33]. Z drugiej strony, w przebiegu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (*primary biliary cirrhosis* – PBC) wydzielanie cholesterolu do żółci jest zmniejszone, co zwiększa stężenie cholesterolu w surowicy i może wpływać na wytwarzanie kwasów żółciowych, a co za tym idzie – uszkodzenie wątroby [33]. Antylitogenne działanie statyn wynika z obniżenia wydzielania cholesterolu z żółcią, co zmniejsza litogeniczność żółci. W badaniach doświadczalnych statyny zmniejszały stężenie kwasów żółciowych w surowicy u myszy z podwiązanym przewodem żółciowym na skutek aktywacji receptora X/steroli X/i PPAR [34]. Ponadto statyny w wystarczającym stopniu zmniejszają stężenie frakcji LDL cholesterolu i cholesterolu w surowicy, co z kolei może korzystnie wpływać na stan naczyń u pacjentów z PBC, bez poprawy czynności wątroby

[35–37]. Obserwacje dotyczące stosowania statyn u chorych z PBC były jednak dotychczas prowadzone w małych grupach chorych, dlatego ochronne działanie statyn u pacjentów z PBC wymaga dalszych badań.

STATYNY W MARSKOŚCI WĄTROBY

Wykazano, że ryzyko choroby wieńcowej jest większe u pacjentów z marskością niż w populacji ogólnej (20% vs 12%). Rośnie ono wraz z wiekiem i jest większe u chorych z alkoholową marskością wątroby [38]. W takiej sytuacji statyny mogą odgrywać ważną rolę w leczeniu chorych z marskością wątroby. Jednocześnie u pacjentów z marskością wątroby istnieje ryzyko zmniejszenia klirensu wątrobowego, co rodzi obawy, że ta grupa może być bardziej zagrożona powikłaniami po leczeniu statynami.

Dostępne są wyniki badań nad wpływem statyn na dysfunkcję śródbłonna naczyniowego w przewlekłych chorobach wątroby (*chronic liver diseases* – CLD), ich zdolność do modulowania włóknienia w wątrobie oraz ich korzystnym działaniem w nadciśnieniu wrotnym [33].

Nadciśnienie wrotne w marskości wątroby powstaje przez mechaniczne zwiększenie oporu wewnątrz-wątrobowego [33]. Dodatkowy dynamiczny składnik zwiększonego oporu wewnątrz-wątrobowego stanowi brak prawidłowej regulacji napięcia naczyń. Ponadto sygnalizacja kinazy RhoA i Rho jest odpowiedzialna za zwiększenie napięcia naczyń wątrobowych, przez co przyczynia się do aktywacji komórek macierzystych (*haematopoietic stem cell* – HSC) [39], które biorą udział w syntezie macierzy pozakomórkowej (*extracellular matrix* – ECM) w procesach przewlekłego uszkodzenia wątroby [33]. Statyny modulują zarówno mechaniczne, jak i dynamiczne ścieżki zwiększania oporu wewnątrz-wątrobowego.

Dowodzono, że atorwastatyna hamuje translokację RhoA i tym samym aktywność kinazy Rho [33]. Wpływa to na zmniejszenie produkcji kolagenu i aktywację komórek gwiaździstych wątroby (*hepatic stellate cells* – HSC) na początku procesu włóknienia, jak również proliferacji komórek, wytwarzania cytokin oraz skurczu aktywowanych HSC w przebiegu marskości [33, 40, 41]. Co ważne, statyny mogą powodować starzenie się w aktywowanych HSC, co prowadzi do zmniejszenia obrotu tych wysoce aktywnych komórek [40, 41]. Jednocześnie statyny zmniejszają dysfunkcję śródbłonna przez zwiększoną aktywność eNOS i dostępność NO w marskości wątroby i dalsze zmniejszenie ciśnienia w układzie wrotnym [40].

W retrospektywnych badaniach wykazano, że stosowanie statyn w marskości jest bezpieczne, a nawet wiązało się z niższą śmiertelnością i niższą częstością

dekompensacji czynności wątroby. Statyny poprzez omówione wcześniej mechanizmy działania mogą zmniejszać częstość powikłań w marskości wątroby, w tym nadciśnienia wrotnego [42–44], ryzyko wystąpienia posocznicy [45] i rozwoju HCC [46–49]. Dodatkowo stwierdzono, że pacjenci ze skompensowaną marskością wątroby w przebiegu zakażenia HCV podczas leczenia statynami wykazują niższe ryzyko dekomensacji oraz niższą śmiertelność [50, 51].

Powyższe badania wskazują zatem, że statyny nie tylko mogą być bezpiecznie stosowane u chorych z marskością wątroby, lecz także mogą zmniejszać śmiertelność w tej grupie spowodowaną zarówno chorobami układu krążenia, jak i następstwami marskości wątroby.

STATYNY W PRZEBIEGU RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO

Poza wspomnianym zmniejszonym ryzykiem rozwoju HCC u chorych z marskością wątroby, istnieją doniesienia, że prawastatyna spowalnia postęp i występowanie przerzutów HCC [33]. Działanie to przypisuje się zmniejszonej aktywności metaloproteiny w przebiegu leczenia prawastatyną [33]. Dodatkowo statyny utrudniają przekazywanie sygnału Ras, a także zmniejszają produkcję cholesterolu. Zawartość cholesterolu w błonie mitochondrialnej może mieć kluczowe znaczenie w rozwoju oporności na leki stosowane w terapii HCC [33]. Dane kliniczne w tym zakresie są jednak ograniczone i kontrowersyjne. Choć ostatnio opublikowane wyniki analizy pacjentów z HCC we wczesnym stadium nie wykazały znaczącej różnicy w przeżyciach w związku z leczeniem statynami [52], to dodatkowy wpływ statyn na przebieg chemioterapii u pacjentów z HCC nadal jest przedmiotem badań [33].

STATYNY PO PRZESZCZEPIENIU WĄTROBY

Inhibitory reduktazy HMG-CoA okazały się bezpieczne u pacjentów po przeszczepieniu wątroby [53]. Martin i wsp. badali zastosowanie różnych statyn (prawastatyny, simwastatyny, fluwastatyny, atorwastatyny i lowastatyny) w grupie 69 chorych po przeszczepieniu wątroby. U 6 pacjentów (8,6%) obserwowano działania niepożądane – u 5 chorych (7,2%) były to bóle mięśni, a u jednego chorego (1,4%) miopatia. U tych osób stosowano monoterapię LLA z prawastatyną lub atorwastatyną. U 5 pacjentów z mialgią wdrożono jednocześnie leczenie cyklosporyną, a u pacjenta z miopatią stosowano równocześnie terapię cyklosporyną z diltiazemem (oba leki są inhibitorami P450). U żadnego pacjenta nie stwierdzono istotnego zwiększenia

TABELA 1. Interakcje leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym z lekami zmniejszającymi stężenie lipidów [54]

	SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	OBV/PTV/r + DSV	GZR/EBR	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB
Atorwastatyna	◆	■	■	●	■	●	●
Bezafibrat	◆	◆	◆	◆	◆	◆	
Ezetimib	◆	◆	◆	■	◆	■	■
Fenofibrat	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fluwastatyna	◆	■	■	■	■	●	■
Gemfibrozil	◆	◆	◆	●	■	◆	■
Lowastatyna	◆	■	■	●	■	●	●
Pitawastatyna	◆	■	■	■	◆	●	■
Prawastatyna	◆	■	◆	■	◆	■	■
Rosuwastatyna	◆	●	■	■	■	●	■
Simwastatyna	◆	■	■	●	■	●	●

DSV – dazabuwir, EBR – elbaswir, GLE – glekaprewir, GZR – grazoprewir, LDV – ledipaswir, OBV – ombitaswir, PIB – pibrentaswir, PTV – parytaprewir, r – rytonawir, SOF – sofosbuwir, VEL – welpataswir, VOX – woksilaprewir

◆ brak istotnej interakcji ■ możliwe interakcje, wskazany ścisły monitoring ● leki nie mogą być stosowane jednocześnie

aktywności ALT, aminotransferazy asparaginianowej (*aspartate transaminase* – AST) ani fosfatazy alkalicznej [53]. Według autorów statyny były dobrze tolerowane i rzadko wywoływały działania niepożądane u chorych po przeszczepieniu wątroby [53].

INTERAKCJE STATYN I LEKÓW O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU PRZECIWWIRUSOWYM

Aktywność farmakologiczna i metabolizm wątrobowy statyn zależą od ich struktury molekularnej i właściwości fizycznych, takich jak lipofilowość, rozpuszczalność i wchłanianie. Simwastatyna, lowastatyna, fluwastatyna i atorwastatyna są metabolizowane w układzie cytochromu P450, a prawastatyna, rosuwastatyna i pitawastatyna pozostają prawie niezmienione przez jakiegokolwiek wątrobowe procesy metaboliczne.

Z powyższych powodów wiele statyn wchodzi w interakcje z lekami DAA stosowanymi obecnie w leczeniu zakażenia HCV. Żadnej ze statyn nie można zastosować w pełni bezpiecznie z glekaprewirem/pibrentaswirem oraz połączeniem sofosbuwir/welpataswir/wokselaprewir. Prawastatyna może być bezpiecznie stosowana w trakcie leczenia sofosbuwirem/welpataswirem oraz grazoprewirem/elbaswirem – z tym ostatnim lekiem można też łączyć pitawastatynę. Pozostałe statyny albo są całkowicie przeciwwskazane w trakcie leczenia DAA, albo wymagają dużej ostrożności lub modyfikacji dawek przy jednoczesnym zastosowaniu. W tabeli 1 przedstawiono interakcje DAA z lekami obniżającymi stężenie lipidów [54].

PODSUMOWANIE

Statyny wykazują działanie pleiotropowe w wielu chorobach wątroby. Są dobrze tolerowane przez pacjentów z chorobami wątroby, a korzyści z leczenia nimi u większości pacjentów przewyższają ich potencjalne ryzyko hepatotoksyczne. U osób z zaawansowaną chorobą wątroby leczenie statynami wydaje się szczególnie zalecane, ponieważ nie tylko zapobiega rozwojowi CVD, lecz także może pomóc w zapobieganiu progresji zwłóknienia wątroby, rozwojowi marskości i HCC ze wszystkimi następstwami.

KONKLIKT INTERESÓW

Autorki deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Šimić I, Reiner Ž. Adverse effects of statins – myths and reality. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 1220-6.
- Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376: 1916-22.
- Mutchler E. Farmakologia i toksykologia kliniczna. Wyd. IV. MedPh, Wrocław 2016.
- Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med* 2001; 5: 378-87.
- Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res* 2014; 88: 3-11.
- Marais AD, Naoumova RP, Firth JC, et al. Decreased production of low density lipoprotein by atorvastatin after apheresis

- in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1997; 38: 2071-8.
7. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, et al. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol* 2012; 10: 4-18.
8. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129-35.
9. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, et al. Simvastatin lowers c-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation* 2002; 106: 1447-52.
10. Park SJ, Kang SJ, Ahn JM, et al. Effect of statin treatment on modifying plaque composition: a double-blind, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1772-83.
11. Badimon JJ, Badimon L, Turitto VT, Fuster V. Platelet deposition at high shear rates is enhanced by high plasma cholesterol levels: in vivo study in the rabbit model. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 395-402.
12. Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1-10.
13. Osamah H, Mira R, Sorina S, et al. Reduced platelet aggregation after fluvastatin therapy is associated with altered platelet lipid composition and drug binding to the platelets. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 77-83.
14. Price JC, Tien PC. Editorial: statins and liver disease: is it time to recommend statins to prevent liver disease progression? *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1506-7.
15. Herrick C, Bahrainy S, Gill EA. Statins and the liver. *Cardiol Clin* 2015; 33: 257-65.
16. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA, The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8 (3 Suppl): S47-57.
17. Bril F, Portillo Sanchez P, Lomonaco R, et al. Liver safety of statins in prediabetes or T2DM and nonalcoholic steatohepatitis: post hoc analysis of a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 2950-61.
18. Pastori D, Polimeni L, Baratta F, et al. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 4-11.
19. Bhardwaj SS, Chalasani N. Lipid-lowering agents that cause drug-induced hep-atotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 597-613.
20. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217 (Suppl. 1): S1-44.
21. Kapadia SB, Chisari FV. Hepatitis C virus RNA replication is regulated by host geranylgeranylation and fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 2561-6.
22. Kishta SS, Kishta SA, El-Shenawy R. Statin (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor)-based therapy for hepatitis C virus (HCV) infection-related diseases in the era of direct-acting antiviral agents. *F1000 Res* 2016; 5: 223.
23. Oliver NT, Hartman CM, Kramer JR, Chiao EY. Statin drugs decrease progression to cirrhosis in HIV/HCV co-infected individuals. *AIDS* 2016; 30: 2469-76.
24. Simon TG, Bonilla H, Yan P, et al. Atorvastatin and fluvastatin are associated with dose-dependent reductions in cirrhosis and hepatocellular carcinoma, among patients with hepatitis C virus: Results from ERCHIVES. *Hepatology* 2016; 64: 47-57.
25. Yang YH, Chen WC, Tsan YT, et al. Statin use and the risk of cirrhosis development in patients with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2015; 63: 1111-7.
26. Alla V, Abraham J, Siddiqui J, et al. Autoimmune hepatitis triggered by statins. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 757-61.
27. Pelli N, Setti M, Ceppa P, et al. Autoimmune hepatitis revealed by atorvastatin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 921-4.
28. Wolters LM, Van Buuren HR. Rosuvastatin-associated hepatitis with autoimmune features. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 589-90.
29. Foster T, Budoff MJ, Saab S, et al. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 71-7.
30. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *J Hepatol* 2007; 47: 135-41.
31. Nelson A, Torres DM, Morgan AE, et al. A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 990-4.
32. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol* 2015; 63: 705-12.
33. Schierwagen R, Uschner FE, Magdaleno F, et al. Rationale for the use of statins in liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312: G407-G12.
34. Dold S, Laschke MW, Lavasani S, et al. Simvastatin protects against cholestasis-induced liver injury. *Br J Pharmacol* 2009; 156: 466-74.
35. Cash WJ, O'Neill S, O'Donnell ME, et al. Randomized controlled trial assessing the effect of simvastatin in primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2013; 33: 1166-74.
36. Stojakovic T, Claudel T, Putz-Bankuti C, et al. Low-dose atorvastatin improves dyslipidemia and vascular function in patients with primary biliary cirrhosis after one year of treatment. *Atherosclerosis* 2010; 209: 178-83.
37. Stojakovic T, Putz-Bankuti C, Fauler G, et al. Atorvastatin in patients with primary biliary cirrhosis and incomplete biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2007; 46: 776-84.
38. Kalaitzakis E, Rosengren A, Skommevik T, Björnsson E. Coronary artery disease in patients with liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 467-75.
39. Zhou Q, Hennenberg M, Trebicka J, et al. Intrahepatic upregulation of RhoA and Rho kinase signalling contributes to increased hepatic vascular resistance in rats with secondary biliary cirrhosis. *Gut* 2006; 55: 1296-305.
40. Trebicka J, Hennenberg M, Laleman W, et al. Atorvastatin lowers portal pressure in cirrhotic rats by inhibition of RhoA/Rho-kinase and activation of endothelial nitric oxide synthase. *Hepatology* 2007; 46: 242-53.
41. Trebicka J, Hennenberg M, Odenthal M, et al. Atorvastatin attenuates hepatic fibrosis in rats after bile duct ligation via decreased turnover of hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2010; 53: 702-12.
42. Bhathal PS, Grossman HJ. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *J Hepatol* 1985; 1: 325-9.
43. Zafra C, Abalde JG, Turnes J, et al. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascu-

- lar tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2004; 126: 749-55.
44. Juan G, Abalde Albillos A, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009; 136: 1651-8.
 45. Motzkus-Feagans C, Pakyz AL, Ratliff SM, et al. Statin use and infections in veterans with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 611-8.
 46. Souk K, Al-Badri M, Azar ST. The safety and benefit of statins in liver cirrhosis: a review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015; 123: 577-80.
 47. Vargas JI, Arrese M, Shah VH, Arab JP. Use of statins in patients with chronic liver disease and cirrhosis: current views and prospects. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19: 43.
 48. Demierre MF, Higgins PD, Gruber SB, et al. Statins and cancer prevention. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 930-42.
 49. Siddharth S, Preet Paul S, Abha Goyal S, et al. Associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 144: 323-32.
 50. Mohanty A, Tate JP, Garcia-Tsao G. Statins are associated with decreased risk of decompensation and death in veterans with hepatitis C-related compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2016; 150: 430-40.
 51. Kamal S, Khan MA, Seth A, et al. Beneficial effects of statins on the rates of hepatic fibrosis, hepatic decompensation, and mortality in chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1495-505.
 52. Jeon CY, Goodman MT, Cook-Wiens G, Sundaram V. Statin use and survival with early-stage hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25: 686-92.
 53. Martin JE, Cavanaugh TM, Trumbull L, et al. Incidence of adverse events with HMG-CoA reductase inhibitors in liver transplant patients. *Clin Transplant* 2008; 22: 113-19.
 54. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2018; 69: 461-511.

PRACA POGLĄDOWA

Nieinwazyjne metody oceny nadciśnienia wrotnego

Non-invasive methods for the evaluation of portal hypertension

Aleksander Zińczuk¹, Justyna Janocha-Litwin^{1,2},
Krzysztof Simon^{1,2}

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

²Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarsko-
Stomatologiczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu

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

STRESZCZENIE

U pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby obecność nadciśnienia wrotnego oraz żylaków narządów rurowych przewodu pokarmowego, w tym przede wszystkim przełyku, rzadziej żołądka i odbytnicy, nie budzi wątpliwości. Z kolei w grupie chorych z marskością skompensowaną częstość występowania tych powikłań i stopień ich nasilenia nie są stałe i zależą od wielu elementów. Dwoma najważniejszymi czynnikami prognostycznymi rozwoju powikłań marskości jest obecność klinicznie istotnego nadciśnienia wrotnego (*clinically significant portal hypertension* – CSPH) oraz żylaków przełyku. Złotym standardem w ocenie nadciśnienia wrotnego jest pomiar gradientu ciśnienia wrotno-systemowego (*hepatic venous pressure gradient* – HVPG) poprzez cewnik wprowadzony do żył wątrobowych, natomiast obecność żylaków przełyku, żołądka czy pozostałych narządów rurowych przewodu pokarmowego łatwo wykrywa się w badaniu endoskopowym. Obie te procedury, choć w różnym stopniu, są inwazyjne dla pacjenta, dlatego też od wielu lat poszukuje się metod oceny nasilenia nadciśnienia wrotnego w sposób nieinwazyjny. W artykule zostały przedstawione obecnie stosowane i badane metody wraz z omówieniem ich skuteczności w klasyfikowaniu zaawansowania choroby wątroby.

SŁOWA KLUCZOWE: nadciśnienie wrotne, marskość wątroby, HVPG, CSPH, gastroskopia, elastografia, ultrasonografia, Fibrotest.

ABSTRACT

In patients with decompensated liver cirrhosis, the presence of portal hypertension and esophageal varices of gastrointestinal tract particularly esophageal, ventricular and rectal is not questionable. However, in the group of patients with compensated cirrhosis the frequency of these complications and their severity is not constant and depends on many factors. The two most important prognostic factors for the development of cirrhosis complications are the presence of clinically significant portal hypertension (CSPH) and esophageal varices. The gold standard in the assessment of portal hypertension is the measurement of the hepatic venous pressure gradient (HVPG) through the catheter introduced into the hepatic veins, while the presence of esophageal varices is found during endoscopic examination. Both of these procedures are invasive to the patient, therefore, for many years, new methods for assessing the severity of portal hypertension in a non-invasive manner have been sought. The article will present the currently used and studied methods together with their effectiveness in classifying the severity of liver disease.

KEY WORDS: portal hypertension, liver cirrhosis, HVPG, CSPH, gastroscopy, elastography, ultrasound, Fibrotest.

Nadciśnienie wrotne jest główną składową marskości wątroby związaną z występowaniem poważnych komplikacji zdrowotnych [1]. Spektrum możliwych powikłań jest szerokie i obejmuje żylaki przełyku, żołądka i innych narządów rurowych przewodu pokarmowego oraz krwawienie z nich, gastropatię, enteropatię i kolopatię wrotną, wodobrzusze, w tym odporne

na leczenie, samoistne zapalenie otrzewnej, zespół wątrobowo-nerkowy, wątrobowo-płucny i wątrobowo-sercowy, encefalopatię wątrobową, a także zaburzenia metabolizmu innych substancji, które w przypadku prawidłowo funkcjonującej wątroby są tam przetwarzane [2]. Niestety dotyczy to też stosowanych leków, które podawane pacjentom z marskością wątroby

i nadciśnieniem wrotnym w standardowych dawkach mogą nie osiągać stężeń terapeutycznych (stężenia zbyt wysokie, a więc toksyczne, oraz zbyt małe, nieterapeutyczne).

Nadciśnienie wrotne jest definiowane jako wzrost ciśnienia w zlewisku żyły wrotnej. W warunkach prawidłowych ciśnienie to wynosi 7–12 mm Hg [3]. Aspekt praktyczny takiego pomiaru jest bardzo istotny, ponieważ z racji dużej inwazyjności tej procedury zasadniczo nie wykonuje się jej na szerszą skalę – wymaga wprowadzenia cewnika bezpośrednio do żyły wrotnej. Wprowadzono jednak metody możliwe do zaakceptowania – jedną z nich jest ocena gradientu ciśnienia między żyłą wrotną a żyłą główną dolną (*portal pressure gradient* – PPG). Gradient ten klinicznie ocenia się na podstawie wartości ciśnienia zaklinowania w żyłę wątrobowej (*hepatic venous pressure gradient* – HVPG). W warunkach prawidłowych ma on wartość 1–5 mm Hg; subkliniczne nadciśnienie wrotne mieści się w przedziale 6–9 mm Hg, natomiast klinicznie istotne nadciśnienie wrotne (*clinically significant portal hypertension* – CSPH) definiuje się jako HVPG ≥ 10 mm Hg (tab. 1) [2]. Szacuje się, że nawet do 90% pacjentów z marskością wątroby niemających objawów ma podwyższoną wartość HVPG, a ok. 40% także żylaki przełyku. W prospektywnych badaniach stwierdzono, że część powikłań (m.in. wodobrzusze, żylaki oraz samoistne zapalenie otrzewnej) nie występuje przy wartości HVPG < 10 mm Hg [4].

Wartość HVPG jest silnym niezależnym czynnikiem prognostycznym w grupie pacjentów z marskością wątroby zarówno skompensowaną, jak i nieskompensowaną. Ponadto według wielu źródeł konkretna wartość tego parametru znajduje odzwierciedlenie w częstotliwości występowania pewnych sytuacji klinicznych – przede wszystkim chodzi tu o ryzyko krwawienia z żylaków przełyku oraz o ogólną śmiertelność [5].

Bezpośrednim powodem pojawienia się nadciśnienia w układzie żyły wrotnej jest wzrost oporu dla przepływu krwi. Przyczyny, które do tego prowadzą, są różne. Zasadniczo należy je podzielić na przedwątrobowe, wewnątrzwątrobowe i pozawątrobowe (tab. 2).

TABELA 1. Klasyfikacja nadciśnienia wrotnego na podstawie wartości ciśnienia zaklinowania w żyłę wątrobowej (*hepatic venous pressure gradient* – HVPG)

wartość prawidłowa – HVPG 1–5 mm Hg
subkliniczne nadciśnienie wrotne – HVPG 6–9 mm Hg
klinicznie istotne nadciśnienie wrotne – HVPG ≥ 10 mm Hg

Ocena HVPG w diagnostyce nadciśnienia wrotnego jest metodą powtarzalną i sprawdzoną w praktyce klinicznej, wymaga jednak użycia specjalistycznego sprzętu, który nie jest szeroko rozpowszechniony. Dodatkowo procedura pomiaru gradientu wymaga nakłucia żyły szyjnej, co może powodować powikłania miejscowe w postaci krwiaka, odmy opłucnowej, krwawienia tętniczego i zaburzeń rytmu serca. W celu oceny właściwego położenia końcówki cewnika podaje się także środek kontrastowy, co wiąże się z dobrze znanymi działaniami niepożądanymi. Zasadniczo w przypadku dużych zaburzeń krzepnięcia w postaci znacznej małopłytkowości, poniżej 20 tys., oraz aktywności protrombiny poniżej 30% zaleca się podawanie preparatów krwiopochodnych przed pomiarem HVPG. W kontekście ograniczeń tej metody należy wspomnieć o sytuacji, która występuje w nadciśnieniu wrotnym przedwątrobowym, gdzie wartość HVPG jest prawidłowa [2, 6].

Złotym standardem w diagnostyce żylaków przełyku jest endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego. Metoda ta ma także znaczenie terapeutyczne w przypadku krwawienia z żylaków. Ich wielkość ocenia się jako małe (lub I stopnia), jeśli są jedynie nieznacznie uwypuklone i o prostym przebiegu, średnie (lub II stopnia), jeśli zajmują mniej niż 1/3 światła przełyku i mają kręty przebieg, oraz duże (lub III stopnia) w przypadku zajmowania więcej niż 1/3 światła przełyku [7]. Występują u 60% pacjentów z marskością zdekompensowaną oraz u ok. 30% osób z marskością skompensowaną. Żylaki żołądka są znacznie mniej rozpowszechnione – spotyka się je w 5–10% przypadków marskości. Ze względu na sposób komunikacji z żylakami przełyku wyróżnia się dwie kategorie: GOV 1 (*gastroesophageal varices*) przechodzą z krzywizny mniejszej żołądka, natomiast GOV 2 z dna żołądka.

TABELA 2. Przyczyny rozwoju nadciśnienia wrotnego

Przedwątrobowe	Wewnątrzwątrobowe	Pozawątrobowe
- zakrzepica żyły wrotnej, śledzionowej, żył krezkowych - przetoki tętniczo-żylne - wrodzona i nabyta stenoza żyły wrotnej - ucisk z zewnątrz na żyłę wrotną	- marskość wątroby – alkoholowa, pozapalna (HBV, HCV), stłuszczeniowa; hemochromatoza, choroba Wilsona, choroba Gauchera, mastocytoza, amyloidoza, sarkoidoza, PBC, PSC, AIH, hiperwitaminoza A, SOS, schistosomoza, idiopatyczna - nowotwory	- zaciśnięcie zapalenie osierdzia - choroba zastawki trójdzielnej - zespół Budda-Chiariego - wrodzone malformacje żył wątrobowych

HBV – wirus zapalenia wątroby typu B, HCV – wirus zapalenia wątroby typu C, PBC – pierwotna marskość żółciowa wątroby, PSC – pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, AIH – autoimmunologiczne zapalenie wątroby, SOS – zespół niedrożności zatok wątrobowych (dawniej choroba zarostowa żył wątrobowych – VOD)

W niektórych przypadkach mogą być obecne izolowane żylaki żołądka (*isolated gastric varices* – IGV). W marskości wątroby bardzo często (do 80%) obserwuje się gastropatię wrotną (*portal hypertensive gastropathy* – PHG). Innymi, rzadziej występującymi stanami klinicznymi są żylaki dwunastnicy oraz GAVE (*gastric antral vascular ectasia*), w polskiej nomenklaturze określany jako żołądek arbuzowaty [8].

Uznaje się, że w przypadku rozpoznania u pacjenta marskości wątroby niezbędne jest wykonanie gastrokopii. U osób bez żylaków przełyku ryzyko ich powstania szacuje się na 5–10% na rok i zaleca się wykonywanie kontrolnych endoskopii co 2–3 lata. Z kolei w grupie chorych z żylakami I stopnia wskazane jest wykonywanie gastrokopii w rocznych lub 2-letnich odstępach w związku z ryzykiem progresji wielkości zmian szacowanym na 10–15% na rok [2].

Innymi, obecnie bardzo rzadko stosowanymi endoskopowymi metodami oceny nadciśnienia wrotnego są: endoskopia kapsułkowa – z racji zerowej wartości terapeutycznej, niskiego stopnia wykrywalności żylaków w obrębie żołądka oraz wysokich kosztów nie jest stosowana rutynowo; pomiar ciśnienia w żylakach – inwazyjny, wykorzystywany jedynie w badaniach naukowych, nakłuwanie żylaków stosowane jest w trakcie ich sklerotyzacji; ultrasonografia endoskopowa (*endoscopic ultrasound* – EUS) – ma zastosowanie w przypadku małych żylaków w obrębie żołądka, które mogą przypominać pogrubiałe fałdy błony śluzowej [9].

Przedstawione powyżej metody, standardowe w ocenie nadciśnienia wrotnego (HVPG oraz gastroscopia), z racji swojej inwazyjności nie mogą być wykorzystywane w każdej sytuacji klinicznej i nie są akceptowane przez wszystkich pacjentów. Dlatego podkreśla się konieczność poszukiwania metod, które są równie skuteczne i dostarczają podobnych informacji, a jednocześnie są bezpieczne, dobrze tolerowane, tanie i powtarzalne.

Wykazano, że elementy składowe skali Childa-Pugha: albumina, protrombina i bilirubina, korelują z wartością HVPG oraz nasileniem zmian w przełyku [10]. Również niektóre z biochemicznych markerów włóknienia były oceniane pod kątem przydatności w przewidywaniu nadciśnienia wrotnego. Jednym z najszerzej używanych algorytmów jest Fibrotest, którego elementami są: α 2-makroglobulina, haptoglobina, apolipoproteina A1, bilirubina całkowita, γ -glutamylotranspeptydaza (GGT), aminotransferaza alaninowa (ALT), wiek, płeć, waga i wzrost. Korelacja z wartością HVPG u pacjentów z marskością jest niższa niż w grupie osób bez marskości (AUROC 0,79) [11]. Drugim często ocenianym algorytmem jest APRI (*AST to platelet ratio index*), który także wykazywał niską wartość predykcyjną w przypadku obecności

żylaków przełyku (AUROC 0,62) [12]. Ponadto stosuje się oznaczenie propeptydu kolagenowego typu III, stężenia lamininy i kwasu hialuronowego w surowicy, jednak te markery w większym stopniu odzwierciedlają stopień zwłóknienia wątroby niż bezpośrednio mają związek z nadciśnieniem wrotnym [3]. Badanie Stefanescu *et al.* dotyczyło przydatności algorytmów oceniających zwłóknienie wątroby (APRI, FIB-4, Forns Index, Lok Score) w przewidywaniu obecności żylaków przełyku. Dowiedziono, że najskuteczniejszy w tej kategorii jest Lok Score, który wykazywał najwyższą czułość i swoistość odnośnie do obecności żylaków przełyku, w tym także dużych (AUROC 0,73). Przy łącznym stosowaniu z metodą oceny sztywności wątroby za pomocą elastografii skuteczność diagnostyczna tej procedury się zwiększała. Pozostałe algorytmy charakteryzowały się znacznie gorszymi statystykami (AUROC 0,54–0,65) [13]. Podsumowując – markery biochemiczne i algorytmy, w których są wykorzystywane, wymagają dokładniejszych przekrojowych badań na większej grupie pacjentów, szczególnie w przypadku skompensowanej marskości wątroby, w odniesieniu do ich zastosowania w ocenie nadciśnienia wrotnego.

W ostatnich latach zwrócono uwagę na możliwość wykorzystania elastografii do oceny nadciśnienia wrotnego. Spostrzeżenie to opiera się na oczywistym związku zwłóknienia wątroby ze wzrostem oporu dla krwi w układzie wrotnym, szczególnie na początkowym etapie rozwoju nadciśnienia wrotnego. W kilku badaniach, w których oceniano sztywność wątroby (*liver stiffness* – LS) w chorobach o różnej etiologii, wykazano liniową korelację z HVPG [2, 14]. Dla LS $\geq 8,74$ kPa wykazano czułość i swoistość rzędu 90% i 81% w odniesieniu do wartości HVPG > 6 mm Hg [15]. Ponadto stwierdzono dużą precyzję w potwierdzeniu CSPH (AUROC 0,76–0,99) – sztywność oceniona na mniej niż 13,6 kPa wyklucza CSPH, natomiast powyżej 21,1 kPa potwierdza CSPH. Wartości w przedziale 13,6–21,1 kPa nie pozwalają na jednoznaczne zaklasyfikowanie. Należy też wspomnieć o ograniczeniu tej metody – wykazano, że dla LS $> 13,6$ kPa związek z wartością ciśnienia w układzie wrotnym nie ma idealnie liniowego charakteru. Prawdopodobnie wynika to z rozwoju kolaterali wrotno-systemowych i przecieku krwi poza wątrobą, a co za tym idzie – z mniejszym wpływem zwłóknienia mięszu wątroby na wartość HVPG [14]. Ponadto trzeba pamiętać, że na sztywność wątroby mają wpływ inne czynniki poza zwłóknieniem (spożycie pokarmów, przekrwienie, stan zapalny, cholestaza, stłuszczenie wątroby, wskaźnik masy ciała – BMI, aktywność aminotransferaz) [1].

Spośród innych metod, które znalazły zastosowanie w ocenie sztywności wątroby, wymienia się elastografię rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance*

imaging elastography – MRE) oraz oceny sonoelastograficzne, przede wszystkim ARFI (*acoustic radiation force impulse imaging*) i SSWE (*supersonic shear-wave elastography*) [16]. Z użyciem powyższych metod próbuje się także badać sztywność śledziony, co wynika z faktu, że u pacjentów z marskością wątroby dochodzi do splenomegalii – wymaga to jednak odpowiedniej walidacji. W jednym z badań dowiedziono dużej skuteczności zastosowania oceny sztywności śledziony w ocenie żylaków przełyku, CSPH oraz znaczącego nadciśnienia wrotnego – HVP ≥ 12 mm Hg (AUROC odpowiednio 0,94, 0,97, 0,97) [17].

Techniki obrazowe, w szczególności różne warianty ultrasonografii, są metodami od wielu lat stosowanymi jako diagnostyka pierwszego rzutu u pacjentów z marskością. Jednak u osób z chorobą skompensowaną czułość w diagnozowaniu nadciśnienia wrotnego jest stosunkowo niska i waha się w granicach 40–70%, większa jest natomiast swoistość w przypadku klinicznie istotnego nadciśnienia wrotnego ($> 80\%$). W badaniu dopplerowskim można wykazać obecność typowych oznak wzmożonego ciśnienia w układzie wrotnym – spowolnienie i odwrócenie przepływu w żyłach wrotnej, zmianę charakteru widma przepływu krwi w żyłach wrotnej, poszerzenie żyły wrotnej > 13 mm, drożne żyły okołopępkowe, połączenia śledzionowo-nerkowe, poszerzenie żył żołądkowych oraz splenomegalię. Progresa wielkości śledziony ma związek ze zwiększonym ryzykiem rozwoju żylaków przełyku i żołądka oraz krwawienia z nich [2]. Inne metody obrazowe, takie jak tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny, są również odpowiednie do oceny nadciśnienia wrotnego, szczególnie w sytuacjach wątpliwych, jednak zdolność do uwidocznienia małych żylaków przełyku w tych badaniach jest ograniczona. Należy także pamiętać, że marskość wątroby na wczesnym etapie rozwoju może być trudna do uwidocznienia, zatem badania wykonuje się raczej z innych wskazań – diagnostyka zmian ogniskowych, podejrzenie zakrzepicy układu wrotnego, zespołu Budda-Chiariego, diagnostyka cholangiopatii.

Obecnie największe nadzieje pokłada się w metodach polegających na łączeniu kilku nieinwazyjnych procedur, co teoretycznie ma zwiększyć czułość tych analiz. Spośród takich kombinowanych metod należy wymienić stosunek liczby płytek do wielkości śledziony – w jednym z badań przy wartościach przekraczających 909 wykazywał 100-procentową ujemną wartość predykcyjną dla obecności żylaków przełyku [18], jednak w późniejszych badaniach skuteczność była mniejsza, oraz stosunek średnicy żyły wrotnej do wartości czasu protrombinowego – wnioski podobne jak w poprzedniej metodzie. Obecnie najwięcej wspomina się o kombinacji LSPS (sztywność wątroby $\times$ wielkość

śledziony/liczba płytek), która wykazuje bardzo dużą zdolność do wykrycia żylaków przełyku oraz koreluje z ryzykiem krwawienia z nich [19]. W wielu badaniach potwierdzono dużą skuteczność tej metody, a ponad 80% pacjentów zostało dzięki niej odpowiednio zaklasyfikowanych do dalszej diagnostyki i leczenia żylaków przełyku [1]. Wykazano, że LS poniżej 25 kPa oraz liczba płytek powyżej 150 tys. z czułością 91,7% wyklucza obecność CSPH [20, 21]. Testy nieinwazyjne nie zastępują jednak całkowicie badań dotychczas stosowanych. W grupie 219 chorych z marskością alkoholową wykazano niewystarczającą czułość metod nieinwazyjnych w ocenie nadciśnienia wrotnego (AUROC wszystkich badanych testów $< 0,70$). W badaniu oceniano: indeks AST/PLT, FIB-4, Forns Index, Lok Score, indeks PLT/wielkość śledziony, indeks PLT/monocyty $\times$ neutrofile [22].

Dostępnych jest wiele różnych metod pozwalających na ocenę zaawansowania marskości wątroby. Obecność nadciśnienia wrotnego u chorych z niewyrównaną chorobą wątroby jest oczywista, jednak kluczowe wydaje się poszukiwanie metod wczesnego wykrywania nadciśnienia wrotnego i jego powikłań u osób z chorobą w fazie kompensacji, zanim rozwiną się zagrażające życiu powikłania. Badanych jest wiele metod nieinwazyjnych, które stosowane pojedynczo mają małą skuteczność, jednak ich połączenie, a więc wykorzystanie testów biochemicznych, ultrasonograficznych i elastograficznych, zwiększa ich czułość. Potrzebne są duże, przekrojowe badania wśród pacjentów z chorobą wątroby o różnej etiologii w celu oceny możliwości zastosowania tych algorytmów w codziennej praktyce klinicznej, co pozwoli obniżyć inwazyjność, a także koszty dotychczas używanych procedur.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Kim MY, Jeong WK, Baik SK. Invasive and non-invasive diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4300-15.
2. Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 141-55.
3. Thabut D, Moreau R, Lebre C. Noninvasive assessment of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2011; 53: 683-94.
4. Casado M, Bosch J, García-Pagán JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998; 114: 1296-303.
5. Ripoll C, Bañares R, Rincón D, et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD era. *Hepatology* 2005; 42: 793-801.

6. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPg measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 573-82.
7. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Engl J Med* 1988; 319: 983-9.
8. Spahr L, Villeneuve JP, Dufresne MP, et al. Gastric antral vascular ectasia in cirrhotic patients: Absence of relation with portal hypertension. *Gut* 1999; 44: 739-42.
9. Iwase H, Suga S, Morise K, et al. Color Doppler endoscopic ultrasonography for the evaluation of gastric varices and endoscopic obliteration with cyanoacrylate glue. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 150-4.
10. Berzigotti A, Gilabert R, Abraldes JG, et al. Noninvasive prediction of clinically significant portal hypertension and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1159-67.
11. Thabut D, Imbert-Bismut F, Cazals-Hatem D, et al. Relationship between the Fibrotest and portal hypertension in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 359-68.
12. Castéra L, Sebastiani G, Le Bail B, et al. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010; 52: 191-8.
13. Stefanescu H, Grigorescu M, Lupsor M, et al. A new and simple algorithm for the noninvasive assessment of esophageal varices in cirrhotic patients using serum fibrosis markers and transient elastography. *J Gastrointestin Liver Dis* 2011; 20: 57-64.
14. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 1290-7.
15. Blasco A, Forns X, Carrión JA, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2006; 43: 492-9.
16. Yin M, Chen J, Glaser KJ, et al. Abdominal MR elastography. *Top Magn Reson Imaging* 2009; 20: 79-87.
17. Colechia A, Montrone L, Scafoli E, et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with hcv-related cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143: 646-54.
18. Giannini E, Botta F, Borro P, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: Proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003; 52: 1200-5.
19. Kim BK, Han KH, Park JY, et al. A liver stiffness measurement-based, noninvasive prediction model for high-risk esophageal varices in B-viral liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1382-90.
20. Maruyama H, Yokosuka O. Ultrasonography for noninvasive assessment of portal hypertension. *Gut Liver* 2017; 11: 464-73.
21. Kitson MT, Roberts SK, Colman JC, et al. Liver stiffness and the prediction of clinically significant portal hypertension and portal hypertensive complications. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 462-9.
22. Cho EJ, Kim MY, Lee JH, et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive predictors of portal hypertension in patients with alcoholic cirrhosis. *PLoS One* 2015; 10: e0133935.

ISSN 1730-5039



9 771730 503918