



Pożegnanie prof. dr. hab. med. Tadeusza Wojciecha Łapińskiego

## COVID-19

- 001** **Udział wątroby w zakażeniu wirusem SARS-CoV-2**  
Hanna Wiśniewska, Marta Wawrzynowicz-Syczewska
- 006** **Uszkodzenia wątroby związane z COVID-19**  
Michał Kukla, Piotr Szredzki, Anna Belina
- 012** **Zaburzenia funkcjonowania wątroby u dzieci w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2**  
Irena Jankowska, Dariusz Lebensztejn, Joanna Pawłowska
- 017** **Szczepienie przeciw COVID-19 u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby**  
Juliusz Kamerys, Ewelina Wlazłowska, Anna Piekarska

## WIRUSY

- 022** **Marskość wątroby u chorych zakażonych genotypem 3 HCV**  
Dorota Zarębska-Michaluk, Piotr Błoniarczyk
- 027** **Co nowego w leczeniu zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C u dzieci?**  
Małgorzata Pawłowska

## STŁUSZCZENIE WĄTROBY ZWIĄZANE Z DYSFUNKCJĄ METABOLICZNĄ

- 031** **MAFLD – nowe spojrzenie na problem stłuszczeniowej choroby wątroby**  
Krzysztof Tomasiewicz

## MARSKOŚĆ WĄTROBY

- 036** **Zakrzepica żyły wrotnej u chorych kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby**  
Beata Łągiewska, Marek Pacholczyk
- 041** **Zasady żywienia w marskości wątroby**  
Iwona Boniecka, Olga Tronina, Wojciech Lisik

## GENETYKA W ONKOLOGII I TRANSPLANTOLOGII

- 048** **Zastosowanie nowoczesnych zdobyczy genetyki w onkologii i transplantologii**  
Monika Kolanowska, Anna Wójcicka

## GUZY WĄTROBY

- 055** **Profilaktyka farmakologiczna rozwoju raka wątrobowokomórkowego – czy możemy zmniejszyć ryzyko jego wystąpienia?**  
Ewa Janczewska
- 064** **Diagnostyka i leczenie ropni wątroby**  
Dorota Koziół
- 072** **Ropień pętlakowy wątroby**  
Katarzyna Sikorska

## TRANSPLANTOLOGIA

- 077** **Mechaniczna perfuzja wątroby przed przeszczepieniem**  
Piotr Domagała
- 082** **Nawroty raka wątrobowokomórkowego po transplantacji wątroby**  
Wojciech Straś, Dariusz Wasiak, Olga Tronina, Marta Hreńczuk, Piotr Małkowski
- 093** **Przeszczepianie wątroby od dawców z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C**  
Olga Tronina



Rocznik Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego

# HEPATOLOGIA



2021, Vol. 21

pod redakcją  
dr n. med. Olgi Troniny

### **Autorzy prac**

Anna Belina  
Piotr Błoniarczyk  
Iwona Boniecka  
Piotr Domagała  
Marta Hreńczuk  
Ewa Janczewska  
Irena Jankowska  
Juliusz Kamerys  
Monika Kolanowska  
Dorota Koziół  
Michał Kukła  
Dariusz Lebensztejn  
Wojciech Lisik  
Beata Łągiewska  
Piotr Małkowski

Marek Pacholczyk  
Joanna Pawłowska  
Małgorzata Pawłowska  
Anna Piekarska  
Katarzyna Sikorska  
Wojciech Straś  
Piotr Szredzki  
Krzysztof Tomasiewicz  
Olga Tronina  
Dariusz Wasiak  
Marta Wawrzynowicz-Syczewska  
Hanna Wiśniewska  
Ewelina Włazłowska  
Anna Wójcicka  
Dorota Zarębska-Michalak

ISSN 1730-5039

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

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

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

Nakład: 2500 egz.

Prezes Zarządu, Redaktor Naczelny Wydawnictwa  
Janusz Michalak  
e-mail: [j.michalak@termedia.pl](mailto:j.michalak@termedia.pl)

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

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

## **2 czerwca 2021 r. zmarł prof. dr hab. med. Tadeusz Wojciech Łapiński**

Profesor Tadeusz Wojciech Łapiński był pracownikiem Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii, lekarzem, wieloletnim nauczycielem akademickim, absolwentem Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku (AMB) z 1984 r. W tym samym roku rozpoczął pracę w Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Białymstoku, a rok później w Klinice Chorób Zakaźnych (obecnie Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii) Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (UMB). W 1988 roku uzyskał specjalizację I stopnia z zakresu chorób wewnętrznych, w 1991 roku specjalizację II stopnia z zakresu chorób zakaźnych, a w 1995 roku specjalizację II stopnia z medycyny morskiej i tropikalnej. Czterokrotnie otrzymał Nagrodę zespołową Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej, wiele nagród indywidualnych i zespołowych Rektora AMB/UMB. W 1989 roku obronił pracę doktorską zatytułowaną „Wolne kwasy tłuszczowe w osoczu i trójglicerydy w surowicy krwi w encefalopatii i śpiączce wątrobowej”. W 2007 roku otrzymał tytuł doktora habilitowanego za rozprawę „Badania nad wskaźnikami programowanej śmierci komórki w zakażeniach wirusowych HBV, HCV i HIV”. W 2014 roku postanowieniem Prezydenta RP otrzymał tytuł profesora nauk medycznych.

*Źródło: Uniwersytet Medyczny w Białymstoku.*

**Żegnamy wybitnego lekarza i nauczyciela,  
nieocenionego współpracownika, wspaniałego Przyjaciela.**

**Zarząd Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego**

To był smutny i trudny rok. Wydaje się, że inwazja pandemii SARS-CoV-2 przechodzi do historii. Próbuje wrócić do normalności. Zgodnie z planem odbędzie się XXI Konferencja Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego. Zabraknie jednak jednego z wykładowców. Nie usłyszymy wykładu profesora Tadeusza Wojciecha Łapińskiego pt. „Wpływ zakażenia SARS-CoV-2 na funkcję wątroby na podstawie badania SARSTer”.

Dwudziesty pierwszy tom rocznika „Hepatologii” dedykujemy naszemu tragicznie zmarłemu Przyjacielowi Panu Profesorowi Tadeuszowi Wojciechowi Łapińskiemu.

Pamiętamy!

**dr n. med. Olga Tronina**

## Wspomnienie o Wojtku Łapińskim

Tak naprawdę na imię miał Tadeusz, ale od zawsze mówiliśmy do niego Wojtek, a to było jego drugie imię. Zawsze chciałem go zapytać, dlaczego wołał drugie imię i ciągle zapomniałem. Już mi nie powie...

Przez 36 lat był moim kolegą, przyjacielem, zastępcą. Spieraliśmy się i wspieraliśmy się. Przeszliśmy wiele wzlotów i upadków. Po tylu latach wiele rzeczy w Klinice funkcjonowało automatycznie. Dopiero teraz widać, jak bardzo był potrzebny, choć cały czas gdzieś z tyłu głowy mam, że zrobił nam głupi kawał i zaraz siądzie obok mnie podczas odpawy...

Ostatnie półtora roku było dla nas ciężkie. Bez Wojtki nie udałooby nam się przetrwać czasu pandemii. A teraz gdy wspólnie planowaliśmy powrót Kliniki do normalności, gdy patrzył z nadzieją w przyszłość, czekał razem z Małgosią, miłością swojego życia, na nowe otwarcie, w nowym domu, może z wnukami, stała się tragedia, której nikt nie mógł przewidzieć. Odeszli oboje, razem, chociaż chcieli jeszcze długo żyć.

Wydawało się, że ostatni rok przyzwyczaiał nas, zakaźników, do śmierci. Przecież codziennie umierali nasi pacjenci, bliscy, znajomi, lekarze, pielęgniarki. Wojtek był na pierwszej linii i to nie symbolicznie, sloganowo. Był z chorymi, duszącymi się i umierającymi. Przetrwaliśmy ten tragiczny okres i wydawało się, że już nic nie może nas złamać. Jak bardzo byliśmy w błędzie.

Żegnaj Wojtku.

**Robert Flisiak**

## PRACA POGLĄDOWA

# Udział wątroby w zakażeniu wirusem SARS-CoV-2

## Liver involvement in SARS-CoV-2 virus infection

Hanna Wiśniewska<sup>1</sup>, Marta Wawrzynowicz-Syczewska<sup>2</sup><sup>1</sup>Oddział Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby, Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony w Szczecinie<sup>2</sup>Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

**ADRES DO KORESPONDENCJI:** lek. Hanna Wiśniewska, Oddział Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby, Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony, ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin, tel./faks: +48-91-813-9456, e-mail: [hepatologia@spwz.szczecin.pl](mailto:hepatologia@spwz.szczecin.pl); prof. dr hab. n. med. Marta Wawrzynowicz-Syczewska, Oddział Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby, Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony, ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin, tel./faks: +48-91-813-9456, e-mail: [hepatologia@spwz.szczecin.pl](mailto:hepatologia@spwz.szczecin.pl), [martaws@wp.pl](mailto:martaws@wp.pl)

### STRESZCZENIE

W przebiegu infekcji wirusem SARS-CoV-2, poza zajęciem układu oddechowego, bardzo często obserwowane są objawy dotyczące przewodu pokarmowego, takie jak zaburzenia żołądkowo-jelitowe lub wątrobowe. Częstym zjawiskiem w przebiegu COVID-19, występującym nawet u ponad 50% hospitalizowanych pacjentów, jest podwyższone stężenie enzymów wątrobowych. Pomimo wielu badań i publikacji dalej niewiele wiadomo na temat potencjalnych mechanizmów uszkodzenia wątroby w COVID-19 – pod uwagę brany jest bezpośredni efekt cytotatyczny na hepatocyty, uszkodzenie hepatocytów związane z niedotlenieniem i burzą cytokinową, hepatotoksyczność stosowanych leków.

**SŁOWA KLUCZOWE:** COVID-19, zakażenie SARS-CoV-2, zaburzenie funkcjonowania wątroby.

### ABSTRACT

In the course of SARS-CoV-2 infection, apart from respiratory tract involvement, symptoms from gastrointestinal tract, such as diarrhea, loss of appetite and liver injury are relatively common. Liver enzymes elevation is noted in more than 50% of patients. It is usually mild and transient, but in the severe forms of COVID-19 liver injury can be significant and correlates with survival. Little is known about the potential mechanisms of liver damage by SARS-CoV-2. A direct cytopathic effect on hepatocytes as well as injury related to hypoxia, cytokine storm, or drug hepatotoxicity are being considered.

**KEY WORDS:** COVID-19, SARS-CoV-2 infection, liver dysfunction.

### WSTĘP

Pod koniec 2019 r. w Chinach, w mieście Wuhan, w prowincji Hubei stwierdzono skupisko zachorowań na ciężkie zapalenie płuc o nieznanym etiologii. Przyczyną tego ostrego zespołu oddechowego występującego u ludzi okazał się nowy rodzaj  $\beta$ -koronawirusa, oficjalnie nazwanego SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*; wcześniej: 2019 *novel coronavirus* lub 2019-nCoV). Wirus ten wywołuje chorobę COVID-19 (2019-nCoV *acute respiratory disease*) [1–6].

SARS-CoV-2 szybko rozprzestrzenił się po całym świecie. 11 marca 2020 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła epidemię COVID-19 globalną pande-

mią [5]. Według danych z 16 marca 2021 r., przedstawionych przez WHO, całkowita liczba zachorowań na COVID-19 wynosiła 119 218 587, przy 2 642 673 zgonach (śmiertelność 2,64%) [7]. W tym czasie w Polsce potwierdzono infekcję u 1 906 632 osób i stwierdzono 47 178 zgonów (śmiertelność 2,47%). Prawdziwy wskaźnik śmiertelności z powodu COVID-19 nadal jest nieznany, jednak oceniając dane z ostatnich miesięcy śmiertelność wynosi ok. 2,5% (według raportu WHO z 3 listopada 2020 r. całkowita liczba zachorowań na COVID-19 wynosiła 45 968 799, przy 1 192 911 zgonach – dawało to śmiertelność 2,56%) [7, 8].

SARS-CoV-2 jest jednonicowym wirusem RNA należącym do grupy koronawirusów, charakteryzu-

jących się wystającymi z powierzchni kolcami. Koronawirusy powszechnie występują u zwierząt i często prowadzą do patologii w obrębie różnych ich narządów [9]. SARS-CoV-2 jest jednym z sześciu gatunków koronawirusów, które przeniesione ze zwierząt są patogenne dla człowieka [6]. Najbardziej prawdopodobnym naturalnym rezerwuarem nowo odkrytego patogenu są nietoperze [4]. SARS-CoV-2 jest genetycznie spokrewniony z wirusami SARS-CoV (*severe acute respiratory syndrome coronavirus*, wirus wywołujący ciężki ostry zespół oddechowy) oraz MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*, wirus wywołujący bliskowschodni zespół oddechowy). Wymienione wirusy zostały również odkryte w XXI wieku i stanowiły poważne epidemiczne zagrożenie dla ludzkości. SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2 wiążą się z występowaniem u ludzi ostrych objawów, głównie ze strony układu oddechowego. SARS-CoV-2 w porównaniu z SARS-CoV i MERS-CoV cechuje się większym potencjałem epidemicznym, większą zakaźnością, jednak mniejszą śmiertelnością [1, 2, 4, 10].

Wirus przenosi się z człowieka na człowieka głównie przez kontakt bezpośredni, najczęściej w formie aerozolu powstającego podczas kaszlu, kichania i mówienia. Okres inkubacji SARS-CoV-2 waha się od 1 do 14 dni, zwykle od 3 do 7 dni, z medianą 5,5 dnia [4]. COVID-19 jest nową chorobą, która z powodu braku odporności populacyjnej wiąże się ze znaczną śmiertelnością, sięgającą 2–3% wszystkich zakażeń bez podziału na grupy wiekowe. Cięższy przebieg choroby oraz wzrost śmiertelności obserwuje się u ludzi starszych oraz u osób z wielochorobowością [10].

Objawy COVID-19 są niespecyficzne, a choroba przebiega w większości przypadków łagodnie. W przypadkach o cięższym przebiegu dochodzi do rozległego, postępującego zapalenia płuc, które może prowadzić do zgonu [3–5]. Typowymi objawami klinicznymi obserwowanymi w COVID-19 są: złe samopoczucie, gorączka lub stan podgorączkowy, suchy kaszel, duszność, zmęczenie, bóle mięśniowe, brak poprawy po leczeniu antybiotykami, utrata poczucia smaku i/lub węchu, zmniejszenie liczby leukocytów, objawy żółdkowo-jelitowe, takie jak biegunka, nudności, wymioty. W badaniach obrazowych rozpoznawane jest śródmiąższowe zapalenie płuc [3, 4, 11]. Głównym miejscem zakażenia SARS-CoV-2 są płuca, ale może ono obejmować inne narządy, co powoduje różne dysfunkcje narządowe [4].

Warunkiem koniecznym do проникnięcia wirusa SARS-CoV-2 do komórek gospodarza jest obecność receptora konwertazy angiotensyny 2 (ACE-2), metaloproteazy cynkowej należącej do grupy monokarboksypeptydaz typu I [12].

Konwertaza angiotensyny 2 występuje na powierzchni wielu typów komórek i wykazuje różnicowany stopień ekspresji. Jej obecność opisano na komórkach nabłonka pęcherzyków płucnych, nabłonka oskrzeli, błony śluzowej nosa i jamy ustnej, układu sercowo-naczyniowego, jelit, nerek, pęcherza moczowego, ośrodkowego układu nerwowego, tkanki tłuszczowej, wątroby, trzustki i dróg żółciowych [4, 13–18]. W bardzo dużych ilościach receptor ACE-2 występuje na komórkach pęcherzyków płucnych (głównie w pneumocytach typu II), dlatego też większość objawów COVID-19 wiąże się z zajęciem układu oddechowego. W przypadku wątroby oraz dróg żółciowych dużą gęstość receptorów ACE-2 stwierdza się na cholangiocytych dróg żółciowych, niewielką na hepatocytach, natomiast na komórkach Kupffera są one nieobecne [13, 17, 18]. Badania wykazują, że nawet 59,7% cholangiocytych ma receptory ACE-2. Obecność ACE-2 stwierdzono tylko na 2,6% hepatocytów [17]. Wirus w komórkach docelowych wiąże się z ACE-2 za pomocą białka kolca (S). Aby wnikać do komórki poza ACE-2, wykorzystuje także przezbłonową proteazę serynową 2 (TMPRSS2) oraz inne proteazy komórek gospodarza (np. katepsynę L/CTLS) [13, 19, 20]. Po związaniu się ACE-2 z wirusem SARS-CoV-2 dochodzi do fuzji wirusa z błoną komórkową i проникnięcia kompleksu ACE-2-wirion do wnętrza komórki [21].

U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby, takimi jak marskość wątroby, zwłóknienie wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, obserwuje się zwiększoną, w porównaniu ze zdrową tkanką wątrobową, ekspresję receptora ACE-2 [22]. W związku ze znaczną ekspresją receptora ACE-2 na cholangiocytych uważa się, że najprawdopodobniej właśnie te komórki są głównym celem działania SARS-CoV-2 w wątrobie [17]. Cholangiocyty, poza ekspresją receptora ACE-2, mają też przezbłonową proteazę serynową 2 (TMPRSS2), która rozszczepia białko kolca S wirusa SARS-CoV-2 przed jego проникnięciem do komórek, co skutkuje ich dużą podatnością na uszkodzenie wirusowe [14, 17]. Dostępne dane wskazują, że uszkodzenie wątroby w COVID-19 jest częste i występuje nawet u ponad 50% osób zakażonych wirusem SARS-CoV-2 bez względu na ciężkość choroby [17, 23].

Głównymi odchyleniami laboratoryjnymi ze strony wątroby w COVID-19 są cechy uszkodzenia hepatocytów i cholangiocytych w postaci miernie podwyższonych wartości aminotransferaz (AST, ALT) i parametrów cholestazy (GGTP, ALP), a także nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby (wzrost stężenia bilirubiny, hipoalbuminemia oraz wydłużony INR) [11, 17, 19, 23]. Obserwowane nieprawidłowości są zwykle łagodne i przejściowe [11].



U pacjentów z ciężkimi objawami klinicznymi COVID-19 częściej stwierdza się nieprawidłowości ze strony wątroby. Dotyczy to nawet 58–78% pacjentów i objawia się znacznym uszkodzeniem wątroby z istotnie podwyższonym poziomem aminotransferaz, bilirubiny i parametrów cholestazy. Sytuacja ta jest markerem niekorzystnego rokowania [1, 17, 18].

Przypadki ostrej niewydolności wątroby (*acute liver failure* – ALF) w przebiegu COVID-19 są zgłaszane bardzo rzadko – dotychczas zgłoszono 5 przypadków ALF na świecie u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem SARS-CoV-2. W jednym przypadku ustalono, że niewydolność wątroby spowodowana była piorunującym przebiegiem wirusowego zapalenia wątroby typu B przy łagodnym przebiegu COVID-19. W przypadku pozostałych pacjentów nie stwierdzono dokładnej przyczyny niewydolności wątroby [24–28].

Mechanizm uszkodzenia wątroby w COVID-19 jest słabo poznany i zapewne złożony. Bierze się pod uwagę kilka możliwości. Zaburzenia czynności wątroby mogą wynikać z bezpośredniego wirusowego zakażenia komórek wątroby, uogólnionej reakcji zapalnej, rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (*disseminated intravascular coagulation* – DIC), niedotlenienia, niewydolności wielonarządowej, uszkodzenia immunologicznego, burzy cytokinowej, stosowania potencjalnie hepatotoksycznych leków (piperacylina lub tazobaktam, cefalosporyna, azytromycyna, paracetamol, chlorochina, lopinawir lub rytonawir, tocilizumab), mogą też być wtórne do współwystępujących przewlekłych schorzeń wątroby [11, 29]. Więcej nieprawidłowych wyników wątrobowych obserwuje się u pacjentów z COVID-19 leczonych z powodu ostrej niewydolności oddechowej, wymagających inwazyjnej tlenoterapii, którzy poza potencjalnym bezpośrednim wpływem wirusa narażeni są na działanie innych czynników, takich jak hipoksja, współwystępujące nadkażenie bakteryjne czy polifarmakoterapia. Prawdopodobnie uszkodzenie może być wywołane wieloczynnikowo. Z powodu możliwego udziału wielu mechanizmów w rozwoju patologii wątroby i nielicznych badań autopsyjnych określenie bezpośredniego wpływu SARS-CoV-2 na wątrobę jest trudne [11, 18, 30–32].

Mimo to przybywa doniesień dotyczących manifestacji wątrobowych związanych z infekcją SARS-CoV-2. Większość dostępnych badań naukowych dotyczących uszkodzenia wątroby w przebiegu infekcji SARS-CoV-2 opiera się głównie na ocenie laboratoryjnej. Niewiele jest doniesień oceniających uszkodzenie wątroby za pomocą badań inwazyjnych (ocena histopatologiczna) lub badań nieinwazyjnych (elastografia). W materiałach tkankowych, pochodzących od pacjentów z COVID-19, stwierdza się łagodne poszerzenie

zatok z niewielkim naciekiem limfocytarnym. Chociaż cholangiocyty są komórkami wątroby o największej ekspresji receptora ACE-2, to w materiale biopsyjnym nie stwierdza się reakcji zapalnej w obrębie dróg żółciowych [15, 22]. Dane te pokrywają się z obserwacjami w naszym ośrodku. U pacjentów z COVID-19 z podwyższonym – nawet łagodnie – poziomem aminotransferaz w badaniu elastograficznym obserwowano wyższą sztywność wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłowymi wynikami. Stwierdzono, że wyższe wartości w elastografii wątroby korelowały z ciężkością choroby – ze śródmiąższowym zapaleniem płuc, tlenozależnością, leczeniem na oddziałach intensywnej terapii, z koniecznością wentylacji mechanicznej oraz zgonem [33].

Z uwagi na często występujące nieprawidłowości dotyczące badań czynnościowych wątroby w przebiegu infekcji SARS-CoV-2 należy wykonywać regularne kontrole tych parametrów. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów hospitalizowanych.

U każdego pacjenta z infekcją SARS-CoV-2 bez wywiadu w kierunku przewlekłej choroby wątroby, u którego zostaną stwierdzone nieprawidłowe wyniki badań wątrobowych – podwyższone wartości aminotransferaz, cholestaza, hiperbilirubinemia, wydłużony INR – wskazane jest wykonanie diagnostyki hepatologicznej w kierunku wirusowego zapalenia wątroby, zapalenia autoimmunologicznego, chorób cholestatycznych i metabolicznych.

U pacjentów ze współistniejącą przewlekłą chorobą wątroby, zakażonych SARS-CoV-2, należy regularnie kontrolować parametry wątrobowe, gdyż COVID-19 może spowodować zaostrzenie choroby podstawowej. Ważne jest, aby w tej grupie pacjentów zachować ostrożność i przestrzegać ustalonych wytycznych dotyczących leczenia.

Cięższy przebieg i większą śmiertelność na COVID-19 obserwuje się u pacjentów zakażonych HBV [34]. U pacjentów z cechami przebytej infekcji HBV (anty-HBV-dodatnich) w wyniku leczenia COVID-19 lekami, takimi jak tocilizumab i glikokortykosteroidy, może dojść do reaktywacji utajonego zakażenia. W takich przypadkach należy rozważyć włączenie profilaktyki reaktywacji HBV [35, 36]. Gorsze rokowanie obserwuje się też u pacjentów z alkoholową chorobą wątroby, zwłaszcza z zapaleniem alkoholowym [32]. W materiale własnym stwierdzono dwa zgony młodych kobiet z alkoholową niewydolnością wątroby, u których doszło do ciężkiego śródmiąższowego zapalenia płuc i niewydolności oddechowej [37]. Kolejnym czynnikiem ryzyka zgonu i ciężkiego przebiegu COVID-19 jest niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD), zwłaszcza jeżeli towarzyszy jej otyłość [38, 39]. Dane na temat pacjentów z COVID-19, jednocześnie przewlekłe

zakażonych HCV, z chorobami autoimmunologicznymi dróg żółciowych, takimi jak pierwotne zapalenie dróg żółciowych (PBC) lub pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC), z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby (AIH) są skąpe. Nie opisano zaostrzenia tych jednostek chorobowych, gdy współwystępowała marskość wątroby. U pacjentów z marskością wątroby ryzyko zakażenia wirusem SARS-CoV-2 jest większe, przebieg COVID-19 jest cięższy i częściej kończy się zgonem w porównaniu z chorymi bez jednoczesnej marskości. W przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 obserwowane są częste dekompensacje marskości wątroby [40, 41].

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENICTWO

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-33.
- Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectologists as of March 31, 2020. *Pol Arch Intern Med* 2020; 130: 352-7.
- Guo YR, Cao D, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res* 2020; 7: 11.
- Chen J, Qi T, Liu L, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect* 2020; 80: e1-6.
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382: 1199-207.
- Weekly epidemiological update on COVID-19 – 16 March 2021 (who.int). Available online: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-16-march-2021> (accessed on 20 March 2021).
- Weekly Epidemiological Update—3 November 2020. Available online: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-3-november-2020> (accessed on 20 March 2021).
- Sutton TC, Subbarao K. Development of animal models against emerging coronaviruses: from SARS to MERS coronavirus. *Virology* 2015; 479-80: 247-58.
- Parczewski M, Ciechanowicz A. Molecular epidemiology of SARS CoV-2: a review of current data on genetic variability of the virus. *Pol Arch Intern Med* 2020; 131: 63-9.
- Wiśniewska H, Skonieczna-Żydecka K, Parczewski M, et al. Hepatotropic properties of SARS-CoV-2 – preliminary results of cross sectional observational study from the first wave COVID-19 pandemic. *J Clin Med* 2021; 10: 672.
- Guy JL, Lambert DW, Warner FJ, et al. Membrane-associated zinc peptidase families: comparing ACE and ACE2. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1751: 2-8.
- Hamming V, Timens W, Bulthuis MLC, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203: 631-7.
- Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system. *Circ Res* 2020; 126: 1456-74.
- Zhao B, Ni C, Gao R, et al. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Protein Cell* 2020; 11: 771-5.
- Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 2020; 369: 50-4.
- Xu L, Liu J, Lu M, et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020; 40: 998-1004.
- Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv* 2020; 2020.02.03.931766. doi:10.1101/2020.02.03.931766.
- Portincasa P, Krawczyk M, Machill A, et al. Hepatic consequences of COVID-19 infection. Lapping or biting? *Eur J Intern Med* 2020; 77: 18-24.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271-80.
- Wiese O, Zamlin AE, Pillay TS. Molecules in pathogenesis: angiotensin converting enzyme 2 (ACE2). *J Clin Pathol* 2020; 74: 285-90.
- Li Y, Xu Q, Ma L, et al. Systematic profiling of ACE2 expression in diverse physiological and pathological conditions for COVID-19/SARS-CoV-2. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 9478-82.
- Kulkarni AV, Kumar P, Tevethia HV, et al. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 584-99.
- Gurala D, Al Moussawi H, Philipose J, et al. Acute liver failure in a COVID-19 patient without any preexisting liver disease. *Cureus* 2020; 12: e10045.
- Melquist S, Estep K, Aleksandrovich Y, et al. COVID-19 presenting as fulminant hepatic failure: a case report. *Medicine* 2020; 99: e22818.
- Sarkar S, Rapista N, Jean LG. Corona virus disease-19-induced acute liver failure leading to severe metabolic acidosis. *Chest* 2020; 158: A1002.
- Weber S, Mayerle J, Irlbeck M, et al. Severe liver failure during SARS-CoV-2 infection. *Gut* 2020; 69: 1365-7.
- Ali E, Ziglam H, Kohla S, et al. A case of fulminant liver failure in a 24-year-old man with coinfection with hepatitis B virus and SARS-CoV-2. *Am J Case Rep* 2020; 21: e925932.
- Elhence A, Shalimar. COVID-19: beyond respiratory tract. *J Digest Endosc* 2020; 11: 24-6.
- Fan Z, Chen L, Li J, et al. Clinical features of COVID-19-related liver damage. *SSRN Electron J* 2020; 18: 1561-6.
- Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 529-30.
- Sun J, Aghemo A, Forner A, et al. COVID-19 and liver disease. *Liver Int* 2020; 40: 1278-81.
- Effenberger M, Grander C, Fritsche G, et al. Liver stiffness by transient elastography accompanies illness severity in COVID-19. *BMJ Open Gastro* 2020; 7: e000445.
- Chen X, Jiang Q, Ma Z, et al. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 and hepatitis B Virus co-infection. *Virol Sin* 2020; 35: 842-5.
- Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015; 148: 215-9.
- Chen LF, Mo YQ, Jing J, et al. Short-course tocilizumab increases risk of hepatitis B virus reactivation in patients with rheuma-

- toid arthritis: a prospective clinical observation. *Int J Rheum Dis* 2017; 20: 859-69.
37. Wiśniewska H, Skowron M, Bander D, et al. Nosocomial COVID-19 infection and severe COVID-19 pneumonia in patients hospitalized for alcoholic liver disease: a case report. *Am J Case Rep* 2020; 21: e927452.
  38. Ji D, Qin E, Xu J, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: a retrospective study. *J Hepatol* 2020; 7: 451-3.
  39. Zhou YJ, Zheng KJ, Wang X, et al. Younger patients with NAFLD are at increased risk of severe COVID-19 illness: a multicenter preliminary analysis. *J Hepatol* 2020; 73: 719-21.
  40. Shalimar, Elhence A, Vaishnav M, et al. Poor outcomes in patients with cirrhosis and corona virus disease-19. *Indian J Gastroenterol* 2020; 39: 285-91.
  41. Bajaj JS, Garcia-Tsao G, Biggins SW, et al. Comparison of mortality risk in patients with cirrhosis and COVID-19 compared with patients with cirrhosis alone and COVID-19 alone: multicentre matched cohort. *Gut* 2021; 70: 531-6.

## PRACA POGLĄDOWA

## Uszkodzenia wątroby związane z COVID-19

## Liver injuries in COVID-19

Michał Kukla<sup>1,2</sup>, Piotr Szredzki<sup>3</sup>, Anna Belina<sup>4</sup><sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Geriatrii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie<sup>2</sup>Zakład Endoskopii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie<sup>3</sup>Pracownia Endoskopii, Szpital Miejski w Rzeszowie<sup>4</sup>Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej, Szpital Miejski w Rzeszowie

**ADRES DO KORESPONDENCJI:** Michał Kukla, Zakład Endoskopii, Szpital Uniwersytecki, ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków, e-mail: kuklamich@poczta.onet.pl

## STRESZCZENIE

Zakażenie wirusem SARS-CoV-2 wywołuje objawy ze strony wielu układów. Poza klasyczną postacią dotyczącą układu oddechowego bardzo często występują objawy ze strony przewodu pokarmowego. Stwierdzono, że u pacjentów z COVID-19 często pojawia się nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych, która związana jest z zaburzeniami oddychania, uszkodzeniem komórki wątrobowej lub zaburzeniami układu immunologicznego, co predysponuje do ciężkiego przebiegu choroby. Towarzyszące choroby wątroby znacznie zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19, jednak największe ryzyko występuje u pacjentów z marskością wątroby i wzrasta ono wraz ze stopniem jej uszkodzenia. Największe ryzyko stwierdza się u osób z alkoholową marskością wątroby. Ze względu na złożoność objawów infekcji SARS-CoV-2 oraz wielonarządowe skutki uszkodzenia hepatocytów należy w diagnostyce i leczeniu COVID-19 uwzględniać zaburzenia czynności wątroby.

**SŁOWA KLUCZOWE:** SARS-CoV-2, COVID-19, wątroba, aminotransferazy, marskość, choroby wątroby związane z zaburzeniami metabolicznymi.

## ABSTRACT

SARS-CoV-2 virus infection causes symptoms from multiple systems. In addition to the classic respiratory system symptoms it is very often accompanied by gastrointestinal abnormalities. It has been found that patients with COVID-19 often have an abnormal liver enzymes activity, which is associated with respiratory distress, liver cell damage or immune system dysfunction, predisposing to severe disease course. Coexisting liver disease significantly increases the risk of severe COVID-19 course, but the highest risk is among patients with cirrhosis and it grows with the degree of liver insufficiency. The greatest risk is among people with alcoholic cirrhosis. Due to the complexity of the symptoms of SARS-CoV-2 infection and the multi-organ effects of hepatocyte damage, the liver dysfunction should be taken into account in the diagnosis and treatment of COVID-19.

**KEY WORDS:** SARS-CoV-2, COVID-19, liver, aminotransferases, cirrhosis, metabolic dysfunction associated fatty liver disease.

## WPROWADZENIE

Choroba COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) jest spowodowana przez wirus RNA – SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) z rodziny koronawirusów, które są szeroko rozpowszechnione wśród ludzi oraz innych ssaków. Dotychczas potwierdzono kilka rodzajów koronawirusów, które wywołują choroby u człowieka. Cztery z nich powodują zazwyczaj objawy zwykłego przeziębienia (229E, HKU 1, OC43, NL63), a pozostałe – koronawirus zespołu oddechowego Bliskiego Wschodu (*Middle East respiratory syndro-*

*me coronavirus* – MERS-CoV), koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (*severe acute respiratory syndrome coronavirus* – SARS-CoV) oraz SARS-CoV-2 – często poważne, śmiertelne zakażenia [1].

SARS-CoV był patogenem odpowiedzialnym za wystąpienie ciężkich chorób układu oddechowego w latach 2002–2003 w prowincji Guangdong w Chinach, a MERS-CoV za podobne w 2012 roku na Bliskim Wschodzie. W grudniu 2019 roku wykryto w Chinach, w prowincji Hubei, w mieście Wuhan nowy rodzaj koronawirusa 2019-nCoV, oznaczony jako SARS-CoV-2. Różni się on od SARS-CoV oraz

MERS-CoV i jest genetycznie w 85% podobny do wirusa SARS nietoperzy (*bat-SL-CoVZC45*) [2, 3].

SARS-CoV-2 wywołuje objawy ze strony wielu układów. Klasyczna postać obejmuje objawy ze strony układu oddechowego, takie jak suchy kaszel i duszność z towarzyszącą gorączką. Często występują objawy ze strony przewodu pokarmowego, przede wszystkim bóle brzucha, nudności, biegunka, ponadto zaburzenia smaku i węchu. U dzieci z objawów ze strony przewodu pokarmowego przeważają wymioty. Mogą to być jedyne objawy zakażenia SARS-CoV-2. Zaobserwowano, że pacjenci z ciężkim przebiegiem choroby częściej odczuwają ból brzucha, a także zwykle występuje u nich nieprawidłowa aktywność enzymów związanych z uszkodzeniem wątroby [4].

## PATOGENEZA NAMNAŻANIA WIRUSA W PRZEWODZIE POKARMOWYM

W badaniach wykazano, że SARS-CoV-2 infekuje przewód pokarmowy poprzez receptor enzymu konwertującego angiotensynę II (ACE2), który poza układem oddechowym (gdzie reprezentowany jest w stosunkowo małej ilości, głównie na komórkach nabłonka pęcherzyków płucnych typu II) występuje również w enterocytach jelita krętego, nabłonku okrężnicy, wątrobie, komórkach kanalików proksymalnych nerek, nabłonku jamy ustnej, zwłaszcza wzdłuż języka, tarczycy, komórkach mięśnia sercowego i w jądrach [4–6].

Ponieważ większość pacjentów ma objawy dotyczące układu oddechowego w odpowiedzi na zakażenie SARS-CoV-2, odkrycia te wyjaśniono faktem, że uwalnianie cytokin zapalnych, takich jak interferony oraz interleukiny (IL) wywołane przez SARS-CoV-2, może zwiększyć ekspresję ACE2 i potęgować infekcję.

Istnieją dwie formy receptora ACE2. Pełnej długości receptor mACE2 znajduje się na błonach komórkowych i składa się z części transbłonowej oraz części zewnątrzkomórkowej, która jest domeną receptorową dla białek S wypustek wirusa SARS-CoV-2. Białka S na otoczce SARS-CoV-2 składają się z podjednostki S1 i S2, a interakcja białka S1 z receptorem ACE2 jest kluczowa dla zakażenia komórki przez SARS-CoV-2. Druga forma ACE2 jest formą rozpuszczalną, która przedostaje się do krążenia i znajduje się tam w bardzo niskich stężeniach. Wiązanie podjednostki S1 białka Spike SARS-CoV-2 z receptorem ACE2 wywołuje rozszczepienie ACE2 przez specyficzny enzym ADAM17, co powoduje powstanie rozpuszczalnej formy sACE2, która zachowuje swoją aktywność katalityczną. Rola sACE2 nie jest do tej pory rozstrzygnięta. W badaniach wykazano, że podwyższony poziom rozpuszczalnego receptora sACE2 może działać ochronnie, hamując wiązanie SARS-CoV-2 ze związanym z błoną ACE2

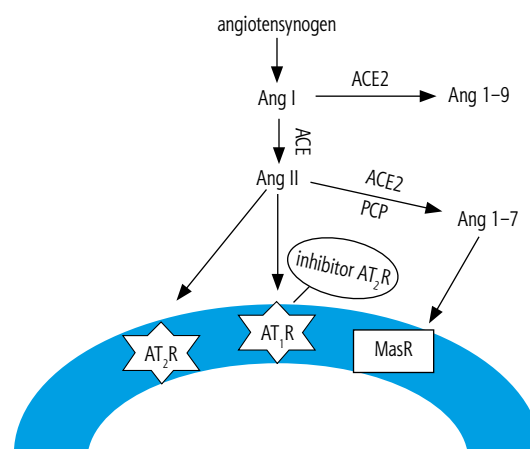
oraz nasycając miejsca wiązania wirusa, dlatego niektórzy uważają, że działa on ochronnie w stosunku do zakażenia komórki przez SARS-CoV-2. W innych badaniach natomiast stwierdzono, że wysokie poziomy sACE2 mogą świadczyć o zwiększonej ekspresji ACE2 i podatności na zakażenie SARS-CoV-2 [5]. Wykazano, że podwyższone stężenie sACE2 w osoczu dodatkowo koreluje z wiekiem, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, hipertriglicerydemią i hipercholesterolemią [6] (tab. 1).

Wirus SARS-CoV-2 wnika do ludzkich komórek po związaniu się z receptorem ACE2 i wykorzystuje podjednostkę S1 białka S do przyłączenia, a podjednostkę S2 do wejścia do komórek. Podczas tego procesu podjednostki S1 i S2 ulegają rozdzieleniu przez proteazę serynową TMPRSS2 (*transmembrane protease serine 2*), która również ułatwia połączenie wirusa SARS-CoV-2 z ACE2 i połączenie błon wirusa oraz komórki zakażonej [7].

Fizjologiczną rolą receptora ACE2 jest proces konwersji angiotensyny II (Ang II) do angiotensyny 1–7. Oba te związki mają przeciwny wpływ na komórki docelowe i aktywują odpowiednio receptor angiotensyny 1 (*angiotensin II type 1 receptor* – AT<sub>1</sub>R) oraz receptor MasR (*mitochondrial assembly 1 receptor*). Aktywacja receptora angiotensyny odpowiada za większość niekorzystnych skutków podczas zakażenia SARS-CoV-2

TABELA 1. Ludzkie koronawirusy i ich receptory (na podstawie Scialo i wsp.) [5]

| Koronawirus | Receptor komórkowy | Data odkrycia | Objawy  |
|-------------|--------------------|---------------|---------|
| HCoV-229E   | aminopeptydaza     | 1967          | łagodne |
| HCoV-NL63   | ACE2               | 2004          | łagodne |
| HCoV-HKU1   | kwas sialowy       | 2005          | łagodne |
| SARS-CoV    | ACE2               | 2003          | ciężkie |
| MERS-CoV    | DPP4               | 2012          | ciężkie |
| SARS-CoV-2  | ACE2               | 2020          | ciężkie |



RYCINA 1. Szlak aktywacji receptorów angiotensyny (na podstawie Gheblawi i wsp.) [10]

**TABELA 2.** Częstość występowania objawów klinicznych u pacjentów z prawidłowymi wartościami i podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych (na podstawie Wang i wsp.) [13]

| Objawy                  | Pacjenci z nieprawidłową aktywnością aminotransferaz | Pacjenci z prawidłową aktywnością aminotransferaz | Wartość p    |
|-------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------|
| gorączka                | 93,8                                                 | 90,2                                              | 0,432        |
| <b>kaszel</b>           | <b>73,4</b>                                          | <b>56,5</b>                                       | <b>0,031</b> |
| bóle mięśni             | 28,1                                                 | 37                                                | 0,25         |
| ból głowy               | 15,6                                                 | 15,2                                              | 0,945        |
| biegunka                | 9,4                                                  | 13                                                | 0,481        |
| duszność                | 18,8                                                 | 23,9                                              | 0,442        |
| ból w klatce piersiowej | 4,7                                                  | 2,2                                               | 0,401        |
| wymioty                 | 1,6                                                  | 4,4                                               | 0,649        |

(wpływa na wzrost uwalniania reaktywnych form tlenu (RFT), włóknienie, skurcz naczyń krwionośnych). Efekt aktywacji receptora MasR ma charakter ochronny, ponieważ hamuje uwalnianie RFT, działa przeciw-włóknieniowo oraz rozszerza naczynia krwionośne [8–10] (ryc. 1).

## MANIFESTACJE WĄTROBOWE COVID-19

Częstość uszkodzenia wątroby w przebiegu u pacjentów z COVID-19 waha się w granicach 15–60% i jest kluczowym czynnikiem, który przyczynia się do zaburzeń czynności wątroby u pacjentów przez wirus z COVID-19 [11].

Uszkodzenie wątroby przez wirus SARS-CoV-2 jest wieloczynnikowe. Może być związane z bezpośrednim efektem cytopatycznym wirusa w stosunku do komórki wątrobowej, ogólnoustrojowym zapaleniem związanym z burzą cytokinową, efektem stosowanych leków w leczeniu choroby COVID-19 lub hipoksją związaną z niewydolnością oddechową [11].

Wskaźnikiem uszkodzenia w przebiegu COVID-19 jest aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST), enzymów cholestatycznych – fosfatazy zasadowej (ALP) i gamma-glutamylotransferazy (GGT) oraz stężenie bilirubiny. Na podstawie aktywności poszczególnych enzymów można wyróżnić następujące typy uszkodzenia wątroby:

- wątrobowokomórkowy (aktywność ALT i/lub AST  $3\times$  powyżej górnej granicy normy (GGN) lub aktywność AST/ALT większa od aktywności ALP/GGT);
- cholestatyczny (aktywność ALP i/lub GGT  $2\times$  powyżej GGN lub aktywność ALP/GGT większa od aktywności AST/ALT);

– mieszany (aktywność AST i/lub ALT  $3\times$  powyżej GGN oraz aktywność ALP/GGT  $2\times$  powyżej GGN) [12].

Przeprowadzone badania wykazały, że pacjenci z COVID-19 i nieprawidłowymi wynikami aktywności enzymów wątrobowych w przebiegu choroby w porównaniu z pacjentami z prawidłowymi wynikami aktywności enzymów wątrobowych byli starsi, mieli wyższy wskaźnik masy ciała (BMI), z przewagą płci męskiej. Częściej również występowały u nich przewlekłe choroby wątroby, w tym niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD), alkoholowa choroba wątroby (*alcoholic liver disease* – ALD) i przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B. Częstość występowania objawów klinicznych w chwili rozpoznania była podobna w obu grupach, z wyjątkiem kaszlu, który stwierdzano istotnie częściej u pacjentów z uszkodzeniem wątroby (73,4% vs 56,5%,  $p = 0,031$ ) [12] (tab. 2).

Analizując typy uszkodzenia wątroby, odnotowano 20,75% uszkodzeń o charakterze wątrobowokomórkowym, 29,25% typu cholestatycznego, a 43,4% stanowiły uszkodzenia mieszane [12].

Pacjenci z typem wątrobowokomórkowym i cholestatycznym mieli prawie trzykrotnie większe ryzyko wystąpienia ciężkiego COVID-19 w porównaniu z osobami bez nieprawidłowości w wynikach wątrobowych, natomiast typ mieszany zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiej postaci choroby ponadczterokrotnie [12].

Uszkodzenie wątroby oceniano na podstawie podwyższonej aktywności aminotransferaz i enzymów cholestatycznych oraz stężenia bilirubiny. Częstość uszkodzenia wątroby wyraźnie wzrastała w drugim tygodniu choroby.

Nieprawidłowe aktywności enzymów wątrobowych przy przyjęciu występowały u 41% pacjentów. Odsetek ten wzrastał do 76% podczas hospitalizacji. Bardziej zaawansowane uszkodzenie wątroby, definiowane jako aktywność AST i/lub ALT  $3\times$  powyżej GGN oraz aktywność ALP/GGT  $2\times$  powyżej GGN lub stężenie bilirubiny  $2\times$  powyżej GGN, stwierdzano odpowiednio u 5% pacjentów i wzrastało ono do 21,5%. Szczególnie niekorzystny wpływ na przebieg COVID-19 ma występowanie mieszanego typu zaburzeń parametrów wątrobowych oraz rozwój uszkodzenia wątroby. W obu tych przypadkach znacznie zwiększa się ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 [12].

Ciężkość choroby nie korelowała ze stopniem wzrostu aktywności aminotransferaz, chociaż wzrost aktywności AST (powyżej  $3\times$  GGN) wiązał się z cięższym przebiegiem choroby, koniecznością pobytu na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) i intubacji oraz zwiększoną śmiertelnością.

Wzrost aktywności GGT powyżej  $2 \times$  GGN wskazywał na ciężki przebieg choroby, konieczność leczenia na OIOM i konieczność sztucznej wentylacji.

Nieprawidłowości aktywności enzymów wątrobowych związane były także z nieprawidłowymi wynikami innych badań laboratoryjnych, takimi jak większa różnica ciśnienia parcjalnego tlenu w pęcherzykach płucnych i krwi tętniczej (A-aDO<sub>2</sub>), podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej, wyższe stężenie ferrytyny, glukozy, niższe stężenie albuminy. Może to wskazywać na bezpośredni wpływ wirusa na funkcje syntetyczne wątroby. Pacjenci z nieprawidłowymi parametrami wątrobowymi wykazywali także zaburzenia immunologiczne objawiające się zmniejszoną liczbą limfocytów T CD4<sup>+</sup>, limfocytów B i komórek NK.

Stężenia interleukiny 6 (IL-6) w surowicy nie wzrastało, a nawet nieznacznie zmniejszało się u pacjentów z nieprawidłową aktywnością aminotransferaz. Stężenia białka C-reaktywnego (CRP), prokalcytoniny, białka całkowitego, gammaglobuliny, kwasów żółciowych oraz czas protrombinowy nie różniły się istotnie pomiędzy pacjentami z COVID-19 z uszkodzeniem i bez uszkodzenia wątroby [13].

Obserwowano bardzo wyraźny wzrost różnicy ciśnienia parcjalnego tlenu w pęcherzykach płucnych i krwi tętniczej (A-aDO<sub>2</sub>) u pacjentów z nieprawidłową aktywnością aminotransferaz, co sugeruje, że uszkodzenie wątroby może być związane z upośledzeniem perfuzji i dyfuzji, co przekłada się na zaburzenia niedotlenieniowo-niedokrwiennie wątroby (tab. 3).

Aktywność aminotransferaz miała również związek ze wskaźnikiem śmiertelności oraz czasem hospitalizacji. Ogólny wskaźnik śmiertelności u pacjentów leczonych z powodu COVID-19 wynosi 2,6%. Stwierdzono, że u pacjentów z nieprawidłową aktywnością enzymów wątrobowych śmiertelność wynosi 4,7% w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (1,1%). Czas hospitalizacji u pacjentów bez uszkodzenia wątroby wynosił 15 dni i był istotnie krótszy w porównaniu z pacjentami z nieprawidłowymi wynikami badań wątrobowych, u których czas ten wynosił 19 dni [13].

Oprócz badań laboratoryjnych, pomocne w ocenie uszkodzenia wątroby mogą być badania obrazowe. W badaniu Effenberger i wsp. oceniono sztywność wątroby za pomocą elastografii [14]. Sztywność wątroby była znacząco wyższa u pacjentów z nieprawidłową aktywnością transaminaz i GGT oraz stężeniem ferrytyny. Zwiększona sztywność wątroby powyżej 5 kPa korelowała z ciężkością przebiegu choroby, koniecznością intubacji i śmiertelnością. Wysokie wartości sztywności wątroby w elastografii mogą być czynnikiem prognostycznym dla ciężkiego przebiegu COVID-19. Jednocześnie sztywność wątroby związana była z ob-

**TABELA 3.** Porównanie cech laboratoryjnych pacjentów z zaburzeniami aktywności enzymów (na podstawie Wang i wsp.) [13]

| Wyniki badań laboratoryjnych | Pacjenci z nieprawidłowym poziomem aminotransferaz | Pacjenci z prawidłowym poziomem aminotransferaz | Wartość p    |
|------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------|
| PO <sub>2</sub> 80-100       | 79,5-92                                            | 80,0-126,0                                      | 0,341        |
| TCO <sub>2</sub>             | 23,9-28,6                                          | 26,2-28,4                                       | 0,325        |
| Cl                           | 99-106                                             | 100-105                                         | 0,617        |
| SaO <sub>2</sub>             | 96-97                                              | 96-99                                           | 0,344        |
| <b>A-aDO<sub>2</sub></b>     | <b>30,5-331,2</b>                                  | <b>15,2-37,7</b>                                | <b>0,022</b> |
| ALT                          | 40-70                                              | 14,6-28,5                                       | < 0.001      |
| AST                          | 38-60                                              | 19,7-29,0                                       | < 0.001      |
| ALP                          | 49-76                                              | 48-76                                           | 0,842        |
| GGT                          | 28-78                                              | 15-40                                           | < 0.001      |

jawami ze strony przewodu pokarmowego (wymioty i biegunka) oraz ciężkością zapalenia płuc [14].

Uszkodzenie wątroby w COVID-19 może być również wywołane lekami. Na podstawie analizy pacjentów leczonych antybiotykami i lekami przeciwwirusowymi oraz niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi nie stwierdzono różnic w aktywności enzymów wątrobowych w zależności od rodzaju stosowanych leków. Nie uzyskano więc dowodów na to, że stosowanie tych leków zwiększa ryzyko uszkodzenia wątroby. Wyjątkiem są lopinawir i rytonawir [13]. W przypadku ich stosowania ryzyko uszkodzenia wątroby wzrastało czterokrotnie. Badanie to wykazało także, że uszkodzenie wątroby czterokrotnie zwiększało ryzyko wystąpienia ciężkiego zapalenia płuc u pacjentów z COVID-19 (tab. 4).

Na podstawie analizy zdjęć radiologicznych klatki piersiowej u pacjentów z prawidłową i nieprawidłową aktywnością enzymów wątrobowych stwierdzono, że nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych była związana z ciężkością choroby oraz nasileniem zmian radiologicznych w zdjęciu klatki piersiowej [13] (tab. 5).

Badania biopsji wątroby pochodzących od pacjentów z COVID-19 wykazały, że uszkodzenie komór-

**TABELA 4.** Porównanie aktywności aminotransferaz w zależności od stosowanych leków w COVID-19 (na podstawie Wang i wsp.) [13]

| Lek                        | Pacjenci z nieprawidłową aktywnością aminotransferaz | Pacjenci z prawidłową aktywnością aminotransferaz | Wartość p |
|----------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------|
| PEG-interferon $\alpha 2b$ | 92,2                                                 | 92,4                                              | 1         |
| lopinawir/rytonawir        | 59,4                                                 | 62                                                | 0,745     |
| antybiotyki                | 51,6                                                 | 43,5                                              | 0,32      |
| sterydy                    | 31,3                                                 | 22,8                                              | 0,24      |
| immunoglobuliny            | 29,7                                                 | 25                                                | 0,516     |

**TABELA 5.** Wpływ aktywności aminotransferaz na nasilenie zmian w zdjęciu RTG klatki piersiowej (na podstawie Wang i wsp.) [13]

| Punkty radiologiczne | Pacjenci z nieprawidłową aktywnością aminotransferaz | Pacjenci z prawidłową aktywnością aminotransferaz | Wartości p |
|----------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------|
| 0–3                  | 33,3                                                 | 66,7                                              | 0,007      |
| 4–7                  | 66,7                                                 | 33,3                                              |            |

ki wątrobowej najczęściej zachodziło w mechanizmie apoptozy. Jednocześnie stwierdzono znacznie zmniejszone stężenie DNA, co przekłada się na zdolności regeneracyjne hepatocytów. Badania pod mikroskopem elektronowym wykazywały także obecność cząstek wirusa w cytoplazmie hepatocytów. Większość tych cząstek zawierało pełną otoczkę z kolcami przypominającymi koronę, co wskazywało, że SARS-CoV-2 jest nie tylko zdolny do wnikania, lecz także do replikacji w hepatocytach. Hepatocyty zakażone SARS-CoV-2 wykazywały typowy obraz uszkodzenia komórki wątrobowej spowodowanej infekcją wirusową. Zaobserwowano obrzęk mitochondriów, zmniejszenie ziarnistości glikogenu, stłuszczenie i nasiloną apoptozę hepatocytów. Stwierdzono także obecność dwu- lub rzadziej wielojądrowych hepatocytów. Wyniki immunohistochemiczne wykazały brak limfocytów CD4+ i CD8+ [15].

Należy również pamiętać, że wśród pacjentów z COVID-19 znajdują się osoby z chorobami wątroby o różnej etiologii, na różnym etapie zaawansowania, które odpowiadają za wzrost aktywności enzymów wątrobowych.

Badania wykazują, że pacjenci z istniejącymi wcześniej chorobami wątroby są bardziej podatni na infekcje SARS-CoV-2 i mają gorsze rokowanie. Przewlekła choroba wątroby, cukrzyca lub nadciśnienie tętnicze znacznie pogarszają przebieg COVID-19. Największe ryzyko ciężkiego przebiegu występuje u pacjentów z alkoholową chorobą wątroby.

U osób z chorobami wątroby związanymi z zaburzeniami metabolicznymi (*metabolic dysfunction asso-*

*ciated fatty liver disease* – MAFLD) w wieku poniżej 60 lat obserwowano prawie trzykrotnie większe ryzyko wystąpienia ciężkiej postaci choroby. Jeszcze wyraźniejszy wpływ MAFLD wywoływała u osób przed 55. rokiem życia [16]. Wzrost ryzyka wiąże się prawdopodobnie z nadmierną odpowiedzią i dysregulacją układu immunologicznego, co prowadzi do rozwoju burzy cytokinowej u osób przed 55. rokiem życia. Jednocześnie u osób powyżej 60 lat częstsza obecność chorób układu sercowo-naczyniowego, cukrzycy, innych chorób metabolicznych, chorób nerek może „maskować” wpływ MAFLD na przebieg COVID-19.

Pacjenci z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) mieli nie tylko większe ryzyko progresji i rozwoju ciężkiej postaci COVID-19, lecz także dłuższy czas eliminacji wirusa w porównaniu z pacjentami bez NAFLD [17].

W badaniu przeprowadzonym przez Marjot i wsp. [18] oceniono wpływ przewlekłej choroby wątroby i marskości na ciężkość COVID-19. Autorzy wykazali, że współwystępowanie marskości wątroby jest czynnikiem niekorzystnym rokowniczo, zarówno dotyczącym ciężkości przebiegu, rozwoju powikłań, jak i śmiertelności. Rokowanie jest ściśle związane ze stopniem niewydolności wątroby (tab. 6).

U pacjentów w marskością wątroby śmiertelność wynosi około 32%, ale jest zdecydowanie wyższa u pacjentów z marskością wątroby w stopniu C wg skali Childa-Pugha i wynosi 51%. Ryzyko śmiertelności wzrastało odpowiednio w zależności od stopnia niewydolności wątroby wg skali Childa-Pugha w stopniu A 1,90 razy, w stopniu B 4,14 razy, w stopniu C 9,32 razy [14]. Jednocześnie marskość wątroby zwiększała ryzyko śmiertelności niezależnie od wieku pacjentów. Zwiększone ryzyko zgonu pacjentów z COVID-19 i z marskością wątroby wiązało się głównie z rozwojem powikłań ze strony układu oddechowego i sercowo-naczyniowego. Największe ryzyko występowało u pacjentów z marskością w przebiegu alkoholowej choroby wątroby.

Wykazano także, że pacjenci z COVID-19 i marskością wymagają częstszego przyjęcia na OIOM i leczenia nerkozastępczego [18].

Jak wspomiano wcześniej, infekcja SARS-CoV-2 wpływa bezpośrednio na pogorszenie funkcji wątroby. W badaniu Marjot i wsp. [18] wykazano, że u 46% pacjentów z COVID-19 i marskością wątroby dochodziło do jej dekomensacji. W kolejnym badaniu stwierdzono, że śmiertelność u pacjentów z COVID-19 i marskością wynosiła 34% i była istotnie wyższa niż w przypadku innych powikłań infekcyjnych. Wirus SARS-CoV-2 bezpośrednio wpływał na pogorszenie funkcji wątroby u analizowanych pacjentów, co objawiało się zmniejszeniem stężenia albumin, wydłu-

**TABELA 6.** Wpływ przewlekłych chorób wątroby na śmiertelność w COVID-19 (na podstawie Marjot i wsp. [18])

| CLD          | Wartość p |
|--------------|-----------|
| Child-Pugh A | 0,04      |
| Child-Pugh B | < 0,001   |
| Child-Pugh C | < 0,001   |
| NAFLD        | 0,965     |
| ALD          | 0,04      |
| HBV          | 0,926     |
| HCV          | 0,785     |



żeniem czasu protrombinowego, wzrostem stężenia bilirubiny, zaostrzeniem lub rozwojem encefalopatii, pogorszeniem wydolności wątroby określanym na podstawie skali Childa-Pugha i MELD [19].

## PODSUMOWANIE

Nieprawidłowe wartości enzymów wątrobowych występują w znacznej grupie chorych na COVID-19. Związane są one z ciężkością przebiegu choroby, często zaburzeniami oddychania (wzrost A-aDo<sub>2</sub>) i predysponują do ciężkiego zapalenia płuc. Wirus powoduje efekt cytotacyjny dotyczący komórki wątrobowej, często dochodzi do znacznego stopnia apoptozy hepatocytów. Choroby wątroby zwiększają ryzyko wystąpienia ciężkiego przebiegu COVID-19, a dotyczy to głównie osób w średnim wieku, przed 60. rokiem życia. Wiąże się to najprawdopodobniej z zaburzeniami układu immunologicznego, jego dysregulacją i rozwojem burzy cytokinowej. Infekcja wirusem SARS-CoV-2 zwiększa ryzyko ciężkiego przebiegu i zgonu u pacjentów z marskością wątroby i ryzyko to wzrasta wraz ze stopniem uszkodzenia wątroby. Największe ryzyko u pacjentów z marskością dotyczy pacjentów z alkoholową chorobą wątroby. Infekcja SARS-CoV-2 zwiększa ryzyko dekompensacji i śmiertelność u pacjentów z marskością wątroby, ale nie u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby bez rozwiniętej marskości. Nie można wykluczyć istotnego wpływu leków stosowanych w COVID-19 na uszkodzenie i funkcję wątroby.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016; 24: 490-502.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-33.
3. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *JAMA* 2020; 323: 709-10.
4. Cha M, Regueiro M, Sandhu DS. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: a comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 2323-32.
5. Scialo F, Daniele A, Amato F, et al. ACE2: the major cell entry receptor for SARS-CoV-2. *Lung* 2020 Nov 10; 1–11. doi: 10.1007/s00408-020-00408-4.
6. Chaudhry F, Lavandero S, Xie X, et al. Manipulation of ACE2 expression in COVID-19. *Open Heart* 2020; 7: e001424.
7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271-80.
8. Ratajczak M, Bujko K, Ciechanowicz A, et al. SARS-CoV-2 entry receptor ACE2 is expressed on very small CD45<sup>+</sup> precursors of hematopoietic and endothelial cells and in response to virus spike protein activates the Nlrp3 inflammasome. *Stem Cell Rev Rep* 2021; 17: 266-77.
9. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha M. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection* 2021; 49: 199-213.
10. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system. *Circ Res* 2020; 126: 1456-74.
11. Kukla M, Skonieczna-Żydecka K, Kotfis K, et al. COVID-19, MERS and SARS with concomitant liver injury – systematic review of the existing literature. *J Clin Med* 2020; 9: 1420.
12. Cai Q, Huang D, Xia D, et al. COVID-19: abnormal liver function tests. *J Hepatol* 2020; 73: 566-74.
13. Wang Y, Liu S, Liu H, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol* 2020; 73: 807-16.
14. Effenberger M, Grander C, Fritsche G, et al. Liver stiffness by transient elastography accompanies illness severity in COVID-19. *BMJ Open Gastroenterol* 2020; 7: e000445.
15. Han MW, Wang M, Xu MY, et al. Clinical features and potential mechanism of coronavirus disease 2019-associated liver injury. *World J Clin Cases* 2021; 9: 528-39.
16. Zhou Y, Zheng K, Wang X, et al. Younger patients with MAFLD are at increased risk of severe COVID-19 illness: a multicenter preliminary analysis. *J Hepatol* 2020; 73: 719-21.
17. Ji D, Qin E, Xu J, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: a retrospective study. *J Hepatol* 2020; 73: 451-3.
18. Marjot T, Moon A, Cook J, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: an international registry study. *J Hepatol* 2021; 74: 567-77.
19. Lavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J Hepatol* 2020; 73: 1063-71.

## PRACA POGLĄDOWA

# Zaburzenia funkcjonowania wątroby u dzieci w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2

## Liver involvement in children in presence of SARS-CoV-2 infection

Irena Jankowska<sup>1</sup>, Dariusz Lebensztejn<sup>2</sup>,  
Joanna Pawłowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

<sup>2</sup> Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii, Żywienia i Alergologii, Uniwersytet Medyczny, Białystok

**ADRES DO KORESPONDENCJI:** Joanna Pawłowska, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, aleja Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, e-mail: [j.pawlowska@ipczd.pl](mailto:j.pawlowska@ipczd.pl)

### STRESZCZENIE

Autorzy przedstawiają aktualną wiedzę dotyczącą wpływu wirusa SARS-CoV-2 na wątrobę u dzieci. Nieliczne opisy przypadków uszkodzenia wątroby sugerują znacznie łagodniejszy przebieg patologii tego narządu u dzieci w porównaniu z grupą dorosłych.

**SŁOWA KLUCZOWE:** dzieci, wątroba, zakażenie SARS-CoV-2.

### ABSTRACT

Authors present current knowledge about the effect of the SARS-CoV-2 virus on the liver in children. Few case reports of liver damage suggest a more benign pathology of this organ in children in comparison to adult population.

**KEY WORDS:** children, liver, SARS-CoV-2 infection.

### WPROWADZENIE

SARS-CoV-2 jest wirusem osłonkowym, którego genom stanowi jednonicowy RNA. Wykazuje on powinowactwo do białka receptorowego ACE2 (enzymu konwertazy angiotensyny 2), które może działać jako receptor dla SARS-CoV, co umożliwia wnikanie wirusa do komórki gospodarza [1–3].

Stwierdzono, że receptor ACE2 znajduje się w wielu tkankach, głównie w płucach, a także w sercu, nerkach, jelicie cienkim, trzustce, drogach żółciowych oraz w znikomych ilościach w wątrobie.

Wirus rozprzestrzenia się drogą kropelkową, wykryto go w wydzielinie z nosogardła, płwocinie, moczu, stolcu, łzach, krwi. Wykrycie wirusa w kale świadczy o możliwości jego rozprzestrzeniania się drogą fekalno-oralną [1–3].

W przebiegu zakażenia wirusem w organizmie człowieka może dojść do nadmiernej odpowiedzi immunologicznej w postaci tzw. burzy cytokinowej (pod-

wyższone stężenia IL-2, IL-7, IL-10, TNF- $\alpha$ , innych cytokin), a w ciężkich przypadkach rozwija się infekcja ogólnoustrojowa (sepsa).

Okres inkubacji wirusa wynosi do 14 dni, przy czym prawdopodobnie osoba zakażona transmituje go już podczas inkubacji. Miano wirusa osiąga najwyższy poziom w pierwszym tygodniu choroby, w drugim jest zdecydowanie mniejsze. Wczesne etapy choroby są najbardziej „transmisyjne”.

Do charakterystycznych objawów ogólnych zalicza się gorączkę i zmęczenie oraz objawy związane z zajęciem układu oddechowego, takie jak suchy kaszel, ból gardła, katar, kichanie, zaburzenia smaku i węchu [1–6]. U większości zakażonych przebieg COVID-19 jest łagodny, a rokowanie dobre. W ciężkich przypadkach, szczególnie u pacjentów z innymi obciążeniami (otyłość, cukrzyca, przewlekłe choroby układu krążeniowego), dochodzi do zapalenia płuc i zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), posocznicy, wstrząsu septycznego i zgonu [1–6].

Ze względu na obecność białka receptorowego ACE2 w układzie pokarmowym możliwe jest występowanie takich objawów, jak biegunka, wymioty i ból brzucha, które częściej są zgłaszane u pacjentów pediatrycznych [7].

Ostatnio ukazuje się coraz więcej doniesień na temat uszkodzenia wątroby w przebiegu tego zakażenia.

## ETIOPATOGENEZA ZMIAN W WĄTROBIE

Patomechanizm uszkodzenia wątroby w przypadkach zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci, podobnie jak u dorosłych, jest wieloczynnikowy [5, 6, 8, 9]. Nieprawidłowa aktywność aminotransferaz w przebiegu tego zakażenia może mieć różne przyczyny, takie jak hiperaktywna odpowiedź immunologiczna i burza cytokinowa, ogólnoustrojowa reakcja zapalna, niedotlenienie (hipoksemia w przebiegu zapalenia płuc), hipowolemia, ostra niewydolność oddechowa (szczególnie w przypadkach krytycznych), wstrząs septyczny, dysfunkcja lub niewydolność wielonarządowa.

Nie wyklucza się też roli zaburzenia mikrobioty jelitowej (endotoksemia jelitowa). Potencjalnie hepatotoksyczne w przebiegu SARS-CoV-2 może być jednoczesne stosowanie wielu leków przeciwwirusowych, tj. oseltamawiru, abidolu i lopinawiru lub rytonawiru, antybiotyków oraz paracetamolu (stosowanego w dużych dawkach u tych pacjentów).

W ciężkim przebiegu zakażenia u dzieci dochodzi do istotnego wzrostu stężenia interleukin 6 i 10 (IL-6 i IL-10), chociaż poziom tych cytokin nie różni się znacząco u dzieci z prawidłową i podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych [10]. W związku z tym nie ma jednoznacznych dowodów, że cytokiny przyczyniają się do nieprawidłowej aktywności aminotransferaz u zakażonych SARS-CoV-2 [11]. Istnieje również hipoteza, że uszkodzenie wątroby w przebiegu SARS-CoV-2 wynika z ekspresji receptora ACE2 w cholangiocytych, ale nadal brakuje jednoznacznych dowodów na ten patomechanizm zarówno u dorosłych, jak i dzieci [3].

Nie można wykluczyć nałożenia się powyższych procesów na istniejące wcześniej przewlekłe uszkodzenie wątroby [5, 6, 8, 9].

Nie ustalono dotychczas, dlaczego dzieci rzadziej zakażają się wirusem SARS-CoV-2, a jeśli już, to częściej mają przebieg bezobjawowy lub skąpoobjawowy.

Łagodniejszy przebieg zakażenia próbuje się tłumaczyć mniejszą liczbą receptorów ACE2 u dzieci, poprzez które koronawirus przenika przez błonę komórkową i atakuje komórkę. W związku z tym, że dzieci mają ich mniej, koronawirusowi trudniej jest wnikać do komórki i dzięki temu większość dzieci przechodzi zakażenie w sposób bezobjawowy albo skąpoobjawowy.

Kolejnym powodem, dla którego dzieci mogą łagodniej chorować, jest to, że ich limfocyty T są stosunkowo „naiwne”. Limfocyty T są częścią adaptacyjnego układu odpornościowego organizmu, który uczy się rozpoznawać patogeny spotykane przez całe życie [7, 8, 12].

Ponadto dzieci podlegają wielu szczepieniom profilaktycznym, które mogą pobudzać ich system immunologiczny, co pomaga zwalczać nowe infekcje wirusowe.

Nie należy jednak zapomnieć, że u części pacjentów pediatrycznych, którzy bezobjawowo przechodzą zakażenie SARS-CoV-2, rozwija się PIMS (*pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2*) – wieloukładowy zespół zapalny występujący w następstwie zakażenia koronawirusem. Może on prowadzić do bardzo ciężkich powikłań. PIMS pojawia się kilka tygodni po przebytym zakażeniu SARS-CoV-2.

Zespół PIMS dotyczy śródbłonek naczyń i przebiega z mikrozatorami. To rodzaj autozapalenia naczyń dotyczącego całego układu krążenia. U większości pacjentów z PIMS dochodzi do uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego, co wpływa na rozwój zaburzeń krążenia, spadki ciśnienia tętniczego, zaburzenia funkcji nerek, obrzęki. Mogą temu towarzyszyć również silne bóle brzucha i biegunka [13, 14].

W przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 występuje ryzyko ciężkiego przebiegu choroby u dzieci poniżej pierwszego roku życia, chociaż zdarza się to bardzo rzadko. Może to być spowodowane ich niedojrzałym układem odpornościowym i mniejszym kalibrem dróg oddechowych, co w przypadku tych infekcji może skutkować problemami z oddychaniem.

## ZABURZENIA DOTYCZĄCE FUNKCJI WĄTROBY W PRZEBIEGU ZAKAŻENIA SARS-COV-2

Większość danych dotyczących uszkodzenia wątroby u pacjentów z COVID-19 dotyczy dorosłych. Łagodny wzrost aktywności aminotransferaz u pacjentów z COVID-19 jest częsty, ale do poważnych zaburzeń czynności wątroby dochodzi rzadko. Podwyższonej aktywności aminotransferaz często towarzyszy podwyższenie aktywności kinazy kreatynowej i dehydrogenazy mleczanowej, co sugeruje, że możliwe jest także wystąpienie powirusowego uszkodzenia mięśni. Podwyższoną aktywność aminotransferaz stwierdza się częściej u osób z ciężkim przebiegiem choroby (40–60%) w porównaniu z tymi, którzy mają bezobjawowy lub łagodny przebieg choroby (18–25%). Stężenie bilirubiny jest również ponad 2-krotnie wyższe u osób z ciężkim zakażeniem w porównaniu z chorymi z łagodniejszym przebiegiem [15–18].

Spośród 72 314 przypadków zakażeń analizowanych przez Wu i Mc Googan mniej niż 1% dotyczyło populacji dziecięcej poniżej 10. roku życia [19]. Dlatego też w dostępnym piśmiennictwie można znaleźć tylko nieliczne opisy przypadków uszkodzenia wątroby u dzieci z zakażeniem SARS-CoV-2.

W niewielkiej grupie 8 ciężko lub krytycznie chorych dzieci z COVID-19 w wieku od 2 miesięcy do 15 lat (w tym 6 chłopców), które były leczone na oddziale intensywnej terapii, nieznacznie podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) stwierdzono u 4 z nich [20]. Aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST) i całkowite stężenie bilirubiny u wszystkich tych pacjentów były prawidłowe.

Ma i wsp. analizowali stosunkowo dużą grupę 115 dzieci zakażonych SARS-CoV-2 i stwierdzili podwyższoną aktywność ALT u 11 (9,6%) [21].

W badaniach Qui i wsp. przeprowadzonych w grupie 36 dzieci z COVID-19 wykazano podwyższoną aktywność ALT u 2 z nich, tj. 6%. Wzrost aktywności aminotransferaz dotyczył głównie dzieci z zapaleniem płuc o ciężkim przebiegu [22]. Nieznacznie podwyższoną aktywność aminotransferaz obserwowano we wczesnej fazie choroby i u pacjentów asymptomatycznych tylko w nielicznych przypadkach [22–24].

Lu i wsp. przedstawili charakterystykę 171 dzieci zakażonych SARS-CoV-2, wśród których 16% nie miało objawów choroby, u 19% stwierdzono cechy infekcji górnych dróg oddechowych, a u 65% zapalenie płuc. Wzrost aktywności ALT obserwowano tylko u 1 dziecka asymptomatycznego, u 4 z cechami infekcji dróg oddechowych i u 16 z rozpoznaniem zapaleniem płuc. Niepokojącym czynnikiem rokowniczym był stały wzrost aktywności aminotransferaz [25].

Zhou i wsp. przeanalizowali dane uzyskane z baz dostępnych w PubMed do 29 marca 2020 r. dotyczące dzieci w wieku do 18. roku życia z potwierdzonym laboratoryjnie COVID-19. Opierali się na słowach kluczowych: noworodek lub dziecko, lub pediatra i COVID-19/SARS-CoV-2, oraz dodatkowo przeanalizowali opis 7 przypadków dostępnych w piśmiennictwie, uzupełniając obserwacje analizą 7 dzieci z własnego ośrodka [11]. Łącznie analiza objęła 280 dzieci zakażonych wirusem SARS-CoV-2 (165 chłopców) w wieku od noworodka do 17. roku życia. Nieprawidłową aktywność ALT i/lub AST stwierdzono u 29% dzieci, w większości przypadków miała ona charakter łagodny. W przeanalizowanej grupie wykazano większy wpływ SARS-CoV-2 na wątrobę u dzieci w wieku 0–3 lat niż w grupie dzieci starszych (91,7% vs 26,1%,  $p < 0,001$ ). Tylko u 5 spośród 32 dzieci, u których dostępne były dane, stwierdzono nieprawidłową aktywność ALT (15,6%), a 4 spośród nich było w wieku poniżej 3 lat. W związku z tym wysunięto hipotezę,

że bardziej niedojrzała wątroba u dzieci w wieku poniżej 3 lat zakażonych SARS-CoV-2 predysponuje do większego ryzyka wystąpienia nieprawidłowej aktywności aminotransferaz [10, 11].

W przeanalizowanym materiale nie stwierdzono różnic w występowaniu nieprawidłowej aktywności aminotransferaz u pacjentów pediatrycznych zakażonych SARS-CoV-2 w zależności od płci (niektóre doniesienia sugerują, że nieprawidłowa aktywność aminotransferaz występuje częściej u pacjentów płci męskiej zakażonych SARS-CoV-2). U dorosłych pacjentów w przebiegu SARS-CoV-2 obserwuje się wzrost aktywności aminotransferaz zwykle w drugim tygodniu hospitalizacji, natomiast u pacjentów pediatrycznych już w chwili przyjęcia do szpitala. Nie można wykluczyć, że nieznacznie podwyższona aktywność aminotransferaz była spowodowana powszechnie akceptowaną praktyką podawania dzieciom paracetamolu w celu kontrolowania gorączki występującej w przebiegu SARS-CoV-2.

Pomimo że większość doniesień dotyczących dzieci zakażonych SARS-CoV-2 sugeruje łagodny przebieg patologii wątroby, autorzy są zgodni, że każde dziecko zakażone SARS-CoV-2 z nieprawidłową aktywnością aminotransferaz wymaga diagnostyki różnicowej pod kątem innych przyczyn choroby wątroby [7, 26]. Konieczna jest diagnostyka w szpitalu w przypadku dzieci z nowo zdiagnozowaną żółtaczką cholestatyczną, jak również tych, u których stwierdza się znacznie podwyższoną aktywność aminotransferaz (wg Matthei > 500 U/l) lub występują cechy dekomensacji czynności wątroby.

## **ZABURZENIA DOTYCZĄCE FUNKCJI WĄTROBY W PRZEBIEGU ZAKAŻENIA SARS-COV-2 U PACJENTÓW Z NIEALKOHOLOWĄ CHOROBAJĄ STŁUSZCZENIOWĄ WĄTROBY (NAFLD)**

Pandemia SARS-CoV-2, która niewątpliwie wpływa na funkcję wątroby u niektórych dotychczas zdrowych dzieci, nakłada się na występującą od dawna pandemię otyłości i związaną z nią niealkoholową chorobę stłuszczeniową wątroby (NAFLD) [27]. Stwierdza się, że NAFLD jest niezależnym od otyłości czynnikiem predykcyjnym ciężkiego przebiegu SARS-CoV-2 [28]. Ponadto NAFLD może wpływać na przebieg zakażenia SARS-CoV-2 i rokowanie z powodu współistnienia stłuszczenia wątroby z innymi zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak otyłość trzewna, insulinooporność i cukrzyca typu 2, czy zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, a także z występowaniem włóknienia narządu w niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniu wątroby (NASH) [27]. Związek

NAFLD z zaburzeniami metabolicznymi spowodował, że chorobę tę uznano za wątrobową manifestację zespołu metabolicznego, a ostatnio grupa ekspertów zasugerowała nową nazwę tej jednostki chorobowej u dorosłych – MAFLD (*metabolic dysfunction associated fatty liver disease*), która dokładniej opisuje patogenezę choroby i związek z zaburzeniami metabolicznymi [29]. Ze względu na inne kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego u dzieci Flisiak-Jackiewicz i wsp. [30] zaproponowali kryteria rozpoznawania MAFLD również w tej populacji. Ostatnio opublikowano rekomendacje dotyczące postępowania z dziećmi z MAFLD podczas pandemii SARS-CoV-2 [31]. Próby ograniczenia przenoszenia zakażenia SARS-CoV-2 polegające m.in. na zachowaniu dystansu społecznego (*social distancing*), pozostawianiu dzieci w domu, zamknięciu szkół i przedszkoli, nauczaniu zdalnym niewątpliwie niekorzystnie wpływają na aktywność fizyczną dzieci i mogą się przyczynić do zwiększenia ich masy ciała, a także zwiększenia częstości występowania MAFLD w populacji oraz zaostrzenia już istniejącego procesu chorobowego u dzieci z rozpoznaniem MAFLD. Autorzy rekomendacji zalecają, aby podczas pandemii SARS-CoV-2 dzieci z MAFLD, oprócz stosowania diety, utrzymywały aktywność fizyczną i monitorowały masę ciała. Rodzice lub opiekunowie powinni zachęcać je do codziennej aktywności fizycznej realizowanej w bezpiecznych z punktu widzenia epidemiologicznego, dobrze wentylowanych pomieszczeniach.

## ZAKAŻENIE SARS-COV-2 A NIEWYDOLNOŚĆ WĄTROBY U DZIECI

Dotychczas opublikowane prace dotyczące populacji pediatrycznej nie potwierdzają występowania niewydolności wątroby u dzieci w przebiegu SARS-CoV-2.

## ZAKAŻENIE SARS-COV-2 A CHOLESTAZA

Kazuistyką jest opis przypadku 2-miesięcznego niemowlęcia zakażonego SARS-CoV-2, u którego wystąpiły zapalenie płuc i cholestaza wewnątrzwątrobową (podwyższone całkowite stężenie bilirubiny z przewagą bilirubiny związanej, podwyższone stężenie kwasów żółciowych) z jednoczesnym wzrostem aktywności ALT w surowicy. Po 2 tygodniach leczenia wszystkie parametry wątrobowe uległy normalizacji [32].

## ZAKAŻENIE SARS-COV-2 A INNE PRZEWLEKŁE CHOROBY WĄTROBY

Obecnie nie ma dowodów na to, że współzakażenie SARS-CoV-2 z innym wirusem hepatotropowym powoduje znaczne pogorszenie czynności wątroby [24].

Dzieci w trakcie leczenia przewlekłych chorób wątroby, takich jak choroba Wilsona, autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby typu B lub C, w czasie terapii SARS-CoV-2 powinny kontynuować dotychczasowe protokoły leczenia [24, 26]. Matthai i wsp. wnioskuje w swojej pracy, aby odroczyć planowe przeszczepienie wątroby, jednak Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN) stwierdza, że ryzyko zdrowotne odraczenia lub zaniechania diagnozowania i leczenia chorób przewodu pokarmowego (w tym wątroby) u większości dzieci z poważnymi objawami chorobowymi jest większe niż ryzyko związane z potencjalnym zakażeniem i rozwojem SARS-CoV-2.

Podwyższona aktywność aminotransferaz w przebiegu SARS-CoV-2 nie jest przeciwwskazaniem do leczenia przeciwwirusowego, z zaleceniem regularnego monitorowania czynności wątroby.

## ZAKAŻENIE SARS-COV-2 U PACJENTÓW PO TRANSPLANTACJI WĄTROBY

Wszyscy pacjenci, zwłaszcza po przeszczepieniu wątroby, muszą zwrócić szczególną uwagę na środki zapobiegawcze, takie jak częste mycie rąk, dezynfekowanie często dotykanych powierzchni i dystans społeczny. U pacjentów po przeszczepieniu wątroby w czasie zakażenia SARS-CoV-2, także bezobjawowego, nie powinno się modyfikować leczenia immunosupresyjnego. Należy kontynuować leczenie inhibitorami kalcyneuryny, a ewentualna modyfikacja może dotyczyć dawkowania mykofenolanu lub azatiopryny. Pacjenci otrzymujący duże dawki glikokortykosteroidów powinni mieć dawkę zmodyfikowaną w zależności od stanu klinicznego i masy ciała. Obecnie nie ma zaleceń, aby stosować jakiegokolwiek leki przeciwwirusowe lub hydroksychlorochinę jako profilaktykę u dzieci po przeszczepieniu wątroby [26].

## PODSUMOWANIE

Nieprawidłowości związane z zakażeniem SARS-CoV-2 w postaci nieznacznie podwyższonej aktywności aminotransferaz są częste wśród zakażonych dzieci i niemowląt, ale w większości mają przebieg łagodny. Chociaż wstępne badania wskazują, że występowanie nieprawidłowej aktywności aminotransferaz w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci może wynikać z innych mechanizmów niż u dorosłych chorych, to jednak konieczne są dalsze badania dla lepszego zrozumienia tych zjawisk. Potrzebne są dalsze obserwacje związane z występowaniem nowych mutacji wirusa, które coraz częściej powodują zakażenia u osób w młodszym wieku.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020; 92: 418-23.
- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565-74.
- Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med* 2020; 76: 14-20.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-13.
- Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475-81.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. (China Medical Treatment Expert Group for Covid-19). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.
- Rohani P, Ahmadi Badi S, Moshiri A, Siadat SD. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pediatric gastroenterology. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2020; 13: 351-4.
- Xu L, Liu J, Lu M, et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020; 40: 998-1004.
- Fan Z, Chen L, Li J, et al. Clinical features of COVID-19-related liver damage. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 1561-6.
- Zhou MY, Xie XL, Peng YG, et al. From SARS to COVID-19: what we have learned about children infected with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020; 96: 710-4.
- Zhou YH, Zheng K, Targher G, et al. Abnormal liver enzymes in children and infants with COVID-19: a narrative review of case-series studies. *Pediatr Obes* 2020; 15: e12723.
- Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med* 2020; 26: 502-5.
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 324: 259-69.
- McCordle BW, Manlhiot C. SARS-CoV-2-related inflammatory multisystem syndrome in children: different or shared etiology and pathophysiology as Kawasaki disease? *JAMA* 2020; 324: 246-8.
- Lee IC, Huo TI, Huang YH. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *J Chin Med Assoc* 2020; 83: 521-3.
- Su TH, Kao JH. The clinical manifestations and management of COVID-19-related liver injury. *J Formos Med Assoc* 2020; 119: 1016-8.
- Feng G, Zheng KI, Yan QQ, et al. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. *J Clin Transl Hepatol* 2020; 8: 18-24.
- Ji D, Qin E, Xu J, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: a retrospective study. *J Hepatol* 2020; 73: 451-3.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics and important lessons from coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239-42.
- Sun D, Li H, Lu XX, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr* 2020; 16: 251-9.
- Ma YL, Xia SY, Wang M, et al. Clinical features of children with SARS-CoV-2 infection: an analysis of 115 cases. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2020; 22: 290-3.
- Qui H, Wu J, Hong L, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 689-96.
- Chen ZM, Fu JF, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendation for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr* 2020; 16: 240-6.
- Matthai J, Shanmugam N, Sobhan P, et al. Coronavirus disease (COVID-19) and the gastrointestinal system in children. *Indian Pediatr* 2020; 57: 533-5.
- Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020; 382: 1663-5.
- Pawłowska J, Lebensztejn DM, Jankowska I. Coronavirus disease 2019 – Liver injury – Literature review and guidelines based on the recommendations of hepatological societies. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2021; 24: 119-26.
- Pontinca P, Krawczyk M, Smyk W, et al. COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease: two intersecting pandemics. *Eur J Clin Invest* 2020; 50: e13338.
- Sachdeva S, Khandait H, Kopel J, et al. NAFLD and COVID-19: a pooled analysis. *SN Compr Clin Med* 2020; doi:10.1007/s42399-020-00631-3.
- Eslam M, Sanyal AJ, George J; An international consensus panel. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 1999-2014.
- Flisiak-Jackiewicz M, Bobrus-Chociej A, Wasilewska N, Lebensztejn D. From nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) to metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) – new terminology in pediatric patients as a step in good scientific direction? *J Clin Med* 2021; 10: 924.
- Zhou YH, Rios RS, Zheng KI, Zheng MH. Recommendation and clinical guidance for children with metabolic-associated fatty liver disease during the COVID-19 pandemic. *J Clin Transl Hepatol* 2021; 9: 1-2.
- Cui Y, Tian M, Huang D, et al. A 55-day-old female infant infected with 2019 novel coronavirus disease: presenting with pneumonia, liver injury, and heart damage. *J Infect Dis* 2020; 221: 1775-81.

## PRACA POGLĄDOWA

# Szczepienie przeciw COVID-19 u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby

## COVID-19 vaccination in patients with chronic liver disease

Juliusz Kamerys<sup>1,2</sup>, Ewelina Wlazłowska<sup>2</sup>,  
Anna Piekarska<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup>Oddział Chorób Zakaźnych i Hepatologii dla Dorosłych, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr. Wł. Biegańskiego w Łodzi

**ADRES DO KORESPONDENCJI:** Juliusz Kamerys, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, e-mail: [juliuszkamerys@gmail.com](mailto:juliuszkamerys@gmail.com)

### STRESZCZENIE

Badania retrospektywne wskazują na wysoką śmiertelność pacjentów z COVID-19 i przewlekłą chorobą wątroby. Najczęstszą przyczyną zgonu w tej grupie było zapalenie płuc wywołane SARS-CoV-2, a ryzyko śmierci korelowało ze stopniem zaawansowania wątroby określonym wg skali Childa-Pugha. Z tego powodu niezwykle istotne jest zapewnienie czynnej profilaktyki zakażenia SARS-CoV-2 pacjentom z przewlekłą chorobą wątroby. Ze względu na niewielką grupę pacjentów z przewlekłą chorobą tego narządu w badaniach rejestracyjnych szczepień przeciw COVID-19 na wnioski dotyczące ich bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie chorych należy poczekać do badań obserwacyjnych przeprowadzonych w trakcie masowych szczepień. W przypadku biorców narządów niekorzystnie na skuteczność szczepień wpływa immunosupresja polekowa. Z tego też względu, jeśli jest to tylko możliwe, pacjenci powinni być szczepieni przed przeszczepieniem narządu. W artykule przedstawiono skrót zaleceń *European Association for the Study of the Liver* (EASL), *American Association for the Study of the Liver* (AASLD) oraz *Poltransplant* dotyczących m.in. szczepień przeciw COVID-19 u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, rakiem wątrobowokomórkowym oraz pacjentów po przeszczepieniu wątroby.

**SŁOWA KLUCZOWE:** przewlekła choroba wątroby, marskość wątroby, przeszczepienie wątroby, szczepienie, COVID-19, SARS-CoV-2.

### ABSTRACT

Retrospective studies indicate high mortality rate amongst patients with COVID-19 and chronic liver disease. In this group, the most common cause of death was SARS-CoV-2 pneumonia. The risk of death was correlated with liver disease stage determined by the Child-Pugh scale. For this reason, it is very important to provide active prevention of SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease. Due to the low representation of patients with chronic liver disease in registration studies, conclusions regarding their safety and efficacy in this group should be waived until the results of observational studies conducted during mass vaccination campaigns. In organ recipients, efficacy of vaccination is affected by drug-induced immunosuppression. Therefore, whenever possible, patients should be vaccinated prior to organ transplantation. The article presents a summary of the recommendations of the *European Association for the Study of the Liver* (EASL), the *American Association for the Study of the Liver* (AASLD), and *Poltransplant* regarding, among others, COVID-19 vaccination in patients with chronic liver disease, hepatocellular carcinoma, and patients after liver transplantation.

**KEY WORDS:** chronic liver disease, liver cirrhosis, liver transplantation, vaccination, COVID-19, SARS-CoV-2.

## WPROWADZENIE

Ponad rok od początku pandemii COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) szczepienia dają największą nadzieję na jej pokonanie. Strategia organizacji szczepień zależy głównie od dostępności szczepionek. Na decyzje dotyczące kolejności szczepień wpływają też przebieg zakażenia SARS-CoV-2, odpowiedź na szczepienie oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po przyjęciu szczepienia w konkretnej grupie pacjentów.

W niniejszej pracy przeanalizowano dostępne piśmiennictwo dotyczące pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby.

## CHORZY Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA WĄTROBY

Zaburzenia immunologiczne towarzyszące przewlekłym chorobom wątroby dotyczą odpowiedzi zarówno nieswoistej, jak i swoistej. Za upośledzoną odpowiedź nieswoistą odpowiadają zaburzenia układu dopełniacza, receptorów toll-podobnych, zaburzenia funkcji neutrofilów, makrofagów i monocytów, zmniejszona liczba oraz zaburzenia czynności komórek NK. Na obniżenie odporności swoistej składają się: wyczerpanie limfocytów T, zmniejszona liczba komórek CD4, zmniejszona produkcja immunoglobulin, zmniejszenie liczby komórek pamięci oraz przerwana aktywacja i nasilenie apoptozy limfocytów T i B. Zaburzenia te prowadzą w pierwszej kolejności do większej podatności i cięższego przebiegu zakażeń, głównie bakteryjnych, a także do gorszej odpowiedzi na szczepienia [1–3]. Zakażenia są jednak częstą przyczyną dekompensacji choroby wątroby. W retrospektywnym badaniu wieloośrodkowym opisano wysoką śmiertelność pacjentów z COVID-19 i przewlekłą chorobą wątroby, wielokrotnie przewyższającą średnią śmiertelność pacjentów z COVID-19, ogólną śmiertelność pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby oraz śmiertelność u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby i współwystępującą gripą. Wśród przyczyn zgonu w większości wymieniono zapalenie płuc wywołane przez SARS-CoV-2 (78,7%), schyłkową chorobę wątroby (12,2%) oraz przyczyny sercowopochodne (4,3%). Ryzyko śmierci korelowało też ze stopniem zaawansowania choroby wątroby określonym w skali Childa-Pugha [4]. Wyniki te znajdują potwierdzenie w brytyjskim badaniu kohortowym (745 pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, w tym 386 z marskością wątroby). Śmiertelny przebieg COVID-19 obserwowano u 32% chorych z marskością w porównaniu z 8% u pozostałych badanych. Odsetek śmiertelności wzrastał wraz ze stopniem zaawansowania choroby

wątroby wyrażonej w skali Childa-Pugha: 19% w stopniu A, 35% w stopniu B i 51% w stopniu C. Główną przyczyną zgonu była niewydolność oddechowa (71%). Dekompensację marskości wątroby obserwowano u 46% chorych, spośród których 21% nie miało objawów ze strony układu oddechowego [5].

Obecnie w Polsce stosowane są trzy szczepionki przeciw COVID-19. Dwie wyprodukowane z wykorzystaniem matrycowego RNA: mRNA-1273 (Moderna/NIAID) i BNT162b2 (BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer) i jedna z wektorem adenowirusowym ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Uniwersytetu w Oksfordzie i firmy AstraZeneca. W badaniach rejestracyjnych szczepionek była bardzo mała reprezentacja pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby. W badaniu szczepionki BNT162b2 wzięło udział 37 706 osób, z czego przewlekłą chorobę wątroby miało 217 osób, a tylko 3 określono jako średnio zaawansowaną do ciężkiej. W przypadku badania szczepionki firmy Moderna przewlekłą chorobę wątroby stwierdzono u 196 pacjentów na 30 351 uczestniczących w badaniu. W obu przypadkach odsetek pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby wynosił 0,6%. Z kolei badanie rejestracyjne szczepionki ChAdOx1 nCoV-19 wykluczało pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby [6–8]. W marcu 2021 r. Europejska Agencja Leków (EMA) wydała pozytywną opinię naukową dla pozwolenia na warunkowe dopuszczenie do obrotu wektorowej szczepionki przeciwko COVID-19 opracowanej przez firmę Janssen należącą do koncernu Johnson & Johnson w zapobieganiu tej chorobie u osób w wieku  $\geq 18$  lat. Szczepionka Ad.26.COV2.S (lub JNJ-78436725) to preparat oparty na wektorze adenowirusowym niezdolnym do replikacji (adenowirus ludzki typu 26 z ekspresją glikoproteiny S SARS-CoV-2). W badaniu III fazy wzięło udział 40 tys. osób, z których 40,8% było obciążonych chorobą przewlekłą, spośród nich 206 (0,5%) z przewlekłą chorobą wątroby oraz 10 osób po przeszczepieniu narządów. Wśród 103 pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, którzy trafili do grupy badanej, 1 zachorował na COVID-19. W grupie otrzymującej placebo zakażenie SARS-CoV-2 stwierdzono u 2 spośród 103 osób z przewlekłą chorobą wątroby [9]. Ze względu na niewielką reprezentację na wnioski odnośnie do bezpieczeństwa i skuteczności szczepionek przeciw COVID-19 u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby należy poczekać do badań obserwacyjnych przeprowadzonych w trakcie masowych akcji szczepień. Obecnie można próbować przenosić wnioski z badań dotyczących skuteczności innych szczepień przeprowadzonych u pacjentów z chorobami wątroby.

W przypadku szczepienia przeciw grypie brakuje badań porównujących odpowiedź serologiczną na szczepienie pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby



**TABELA 1.** Rekomendacje *European Association for the Study of the Liver (EASL)*, *American Association for the Study of the Liver (AASLD)* oraz stanowisko Poltransplantu

| Rekomendacje EASL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się szczepienie przeciw COVID-19 pacjentów z chorobami wątroby, pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym oraz biorców przeszczepów wątrobowych</li> <li>• Wśród wymienionych grup chorych pierwszeństwo do przyjęcia szczepienia przeciw COVID-19 powinni mieć pacjenci z marskością i zdekompensowaną chorobą wątroby, rakiem wątrobowokomórkowym, przewlekłymi chorobami wątroby i biorcy przeszczepów wątrobowych z ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19</li> <li>• Pierwszeństwo szczepienia przeciw COVID-19 należy także zapewnić członkom gospodarstw domowych i pracownikom medycznym zajmującym się pacjentami z powyższych grup</li> <li>• Pomimo że optymalny czas szczepienia u pacjentów po przeszczepieniu wątroby nie został jeszcze jednoznacznie określony, zaleca się, aby było ono wykonane 3–6 miesięcy po zabiegu</li> <li>• Wskazane jest śledzenie i analiza danych dotyczących bezpieczeństwa i immunogenności szczepień przeciw COVID-19 wśród pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby i biorców narządów</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Oświadczenie ekspertów AASLD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszystkie aktualnie zarejestrowane szczepionki przeciw COVID-19 są zalecane pacjentom z przewlekłą chorobą wątroby (wyrównaną i niewyrównaną) oraz biorcom narządów</li> <li>• Wskazane jest zapewnienie pierwszeństwa szczepień przeciw COVID-19 pacjentom z wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby, rakiem wątrobowokomórkowym, biorcom i żyjącym dawcom narządów z uwzględnieniem lokalnej polityki zdrowotnej i dostępności szczepionek</li> <li>• Pacjenci z zakażeniami HBV i HCV w trakcie leczenia przeciwwirusowego oraz pacjenci leczeni z powodu pierwotnej marskości wątroby lub autoimmunologicznego zapalenia wątroby nie powinni mieć przerwania leczenia powyższych chorób z powodu szczepienia przeciw COVID-19</li> <li>• Pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym w trakcie leczenia miejscowego lub ogólnego powinni je kontynuować w trakcie szczepienia przeciw COVID-19. U chorych po niedawnej infekcji lub z gorączką szczepienie powinno być odroczone do czasu osiągnięcia stabilizacji klinicznej</li> <li>• Oczekuje się, że szczepionki mRNA i wektorowe adenowirusowe przeciw COVID-19 będą bezpieczne i immunogenne u pacjentów w immunosupresji, dlatego powinny być stosowane u tych chorych w standardowych dawkach</li> <li>• Jeśli jest to możliwe, osoby oczekujące na przeszczep wątroby powinny otrzymać szczepienie przed zabiegiem, aby zapewnić optymalną odpowiedź immunologiczną</li> <li>• U pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby w ciągu 48 godzin po przyjęciu dawki szczepionki mogą pojawić się miejscowe lub uogólnione reakcje (gorączka, ból mięśni, ból głowy). W przypadku pojawienia się dolegliwości ze strony układu oddechowego należy rozważyć zachorowanie na COVID-19 i przeprowadzenie odpowiedniej diagnostyki</li> <li>• Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby, również po szczepieniu przeciw COVID-19, powinni przestrzegać nadal zaleceń zmniejszających ryzyko zakażenia SARS-CoV-2 (zachowanie dystansu społecznego, noszenie maski, mycie rąk)</li> <li>• Zaleca się szczepienie przeciw COVID-19 biorców narządów</li> <li>• Najlepiej, aby u pacjentów po przeszczepieniu wątroby szczepionka przeciw COVID-19 była podana po 3 miesiącach od zabiegu, tj. po okresie najgłębszej immunosupresji. Ze względu na duże ryzyko zakażenia, zwłaszcza u pacjentów obciążonych dodatkowymi schorzeniami zwiększającymi ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2, szczepienie można rozważać już po upływie 6 tygodni od zabiegu</li> <li>• Nie zaleca się redukcji dawek leków immunosupresyjnych u pacjentów po przeszczepieniu wątroby w celu zwiększenia immunogenności szczepionki z powodu ryzyka ostrego odrzucenia przeszczepu</li> <li>• Należy unikać szczepienia w czasie ostrego odrzucenia przeszczepu lub leczenia z nim związanego oraz w czasie leczenia glikokortykosteroidami w dużych dawkach</li> <li>• Pacjentów ze wzrostem aktywności transaminaz po podaniu szczepionki należy monitorować pod kątem ostrego odrzucenia przeszczepu lub zakażenia wirusami hepatotropowymi</li> <li>• Ze względu na fakt, że zabiegi przeszczepienia wątroby od dawcy zmarłego są zabiegami ratującymi życie, nie powinny być wstrzymywane u biorców, nawet jeśli są oni w trakcie szczepienia przeciw COVID-19</li> <li>• Gdy druga dawka szczepionki wypada w okresie bezpośrednio po zabiegu przeszczepienia wątroby, jej podanie może zostać odroczone 6 tygodni od zabiegu w celu zwiększenia immunogenności</li> <li>• W przypadku przeszczepu od dawcy żyjącego szczepienia przeciw COVID-19 powinny się zakończyć 2 tygodnie przed przeszczepieniem narządu. W przypadku braku dostępności szczepienia przeszczepienie wątroby nie powinno być odkładane</li> <li>• Rodzina i personel medyczny opiekujący się pacjentem po przeszczepieniu wątroby powinni mieć zapewnione pierwszeństwo szczepień przeciw COVID-19</li> </ul> |
| Stanowisko Poltransplantu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• U osób z niewydolnością narządów ryzyko wystąpienia COVID-19 o ciężkim przebiegu jest wysokie. Dlatego (w przypadku szczepionki mRNA Pfizer/BioNTech) zaleca się szczepienia osób zgłoszonych na krajową listę oczekujących z uwzględnieniem możliwych przeciwwskazań (przebyta ciężka reakcja alergiczna na składniki preparatu Comirnaty)</li> <li>• Jeśli jest to możliwe, u potencjalnych biorców należy przeprowadzić pełne szczepienie przed przeszczepieniem</li> <li>• Osoby z obniżoną odpornością są bardziej narażone na ciężką postać COVID-19. Dostępne dane są obecnie niewystarczające do oceny skuteczności szczepionki (mRNA Pfizer/BioNTech) i ryzyka związanego ze szczepieniem u osób z ciężkim obniżeniem odporności. Możliwe, że odpowiedź immunologiczna na szczepionkę będzie zmieniona, co może zmniejszyć jej skuteczność. Ze względu jednak na to, że szczepionka nie jest żywym wirusem, osoby z obniżoną odpornością mogą być zaszczepione. Dostępne informacje na temat bezpieczeństwa i skuteczności szczepień powinny być podstawą do przeprowadzenia indywidualnej analizy ryzyka i korzyści przy podjęciu decyzji o przeprowadzeniu lub rezygnacji ze szczepień</li> <li>• Po transplantacji narządowej lub komórkowej szczepienia przeciwko COVID-19 zalecane są nie wcześniej niż po okresie około 1 miesiąca. W związku z przyjmowaną immunosupresją można się spodziewać mniejszej odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu, zwłaszcza po immunosupresji deplecyjnej (Thymoglobulin, ATG), w przypadku której zaleca się szczepienia dopiero po 3–6 miesiącach</li> <li>• Wskazane jest przeprowadzenie pełnego szczepienia u personelu biorącego udział w czynnościach transplantacyjnych, z uwzględnieniem możliwych przeciwwskazań</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

z odpowiedzią w populacji ogólnej lub osób zdrowych. Metaanaliza 12 badań dotycząca pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby (w większości pacjenci z przewlekłymi wirusowymi zapaleniami wątroby) wskazuje na 27-procentowe zmniejszenie ryzyka konieczności hospitalizacji pacjentów zaszczepionych przeciw grypie w porównaniu z niezaszczepionymi [10].

Najwięcej badań oceniających skuteczność szczepienia pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby dotyczy szczepionek przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (WZW typu B). Wskazują one na obniżoną skuteczność tego szczepienia u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby [11]. Skuteczność szczepienia jest szczególnie obniżona u chorych z marskością wątroby. W metaanalizie 11 badań wynosiła ona średnio 37% u zaszczepionych standardową dawką i 53% u zaszczepionych podwójną dawką [12].

## PACJENCI PO PRZESZCZEPIENIU WĄTROBY

W związku z koniecznością leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów pacjenci są narażeni na możliwość częstszego zakażenia się i cięższego przebiegu chorób zakaźnych. W retrospektywnym badaniu z 2019 r. obejmującym 6980 dzieci obserwowanych przez 5 lat po przeszczepieniu narządów u 1092 pacjentów odnotowano 1490 przypadków chorób zakaźnych, którym można zapobiegać poprzez szczepienia. Pacjenci ci wymagali hospitalizacji 87 razy częściej niż immunokompetentni rówieśnicy z tymi samymi chorobami zakaźnymi [13]. Także zakażenie SARS-CoV-2 wiąże się z częstszą koniecznością hospitalizacji, cięższym przebiegiem i większą śmiertelnością u pacjentów po przeszczepieniu narządów w porównaniu z populacją ogólną. W przeglądzie systematycznym i metaanalizie Raja i wsp. ze stycznia 2021 r. podsumowano przebieg COVID-19 u 2772 biorców narządów od 1 stycznia do 9 października 2020 r. Odsetek hospitalizacji w tej grupie wynosił 81%, a wśród przyjętych do szpitala 29% wymagało leczenia na oddziałach intensywnej terapii. Przebieg śmiertelny stwierdzono w 18,6% przypadków. W grupie tej było 505 pacjentów po przeszczepieniu wątroby. Oddzielnie dla tej grupy chorych oceniono śmiertelność i wynosiła ona 11,8% [14].

Immunosupresja polekowa u biorców narządów wpływa niekorzystnie na skuteczność szczepień [15]. W przypadku sezonowego szczepienia przeciw grypie obniżoną skuteczność stwierdzono najwyraźniej u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu [16]. Z tego też względu, jeśli jest to tylko możliwe, pacjenci powinni być szczepieni przed przeszczepieniem narządu. W badaniach rejestracyjnych dostępnych obecnie szczepionek nie oceniano ich bezpieczeństwa i skuteczności u biorców narządów. Dostępne bada-

nia obserwacyjne dotyczą bezpieczeństwa i immunogenności szczepionek mRNA. Spośród 187 biorców narządów 19% było po przeszczepieniu wątroby. Po szczepieniu nie obserwowano przypadków ostrego odrzucenia, pojawienia się objawów ze strony układu nerwowego lub reakcji alergicznych wymagających podania noradrenaliny [17]. W kolejnym badaniu oceniono skuteczność szczepienia na podstawie pojawienia się przeciwciał anty-SARS-CoV-2 S po 17–24 dniach od podania pierwszej dawki u 436 biorców narządów (mediana czasu od przeszczepienia narządu wynosiła 6,2 roku). Spośród pacjentów 52% otrzymało szczepionkę BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), a 48% mRNA-1273 (Moderna). Takrolimus przyjmowało 83% badanych, glikokortykosteroidy 54% badanych, mykofenolan mofetylu 66% badanych, azatioprynę 9% badanych, sirolimus 4% badanych i ewerolimus 2% badanych. Obecność przeciwciał stwierdzono u 76 (17%) badanych. Spośród nich 69% otrzymało szczepionkę mRNA-1273. Obecność przeciwciał potwierdzono u 28 spośród 78 pacjentów po przeszczepieniu wątroby [18].

## PODSUMOWANIE

Konieczność szczepienia przeciw COVID-19 pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby wynika z kilku przesłanek. Pierwszą z nich jest możliwość dekomensacji choroby wątroby. Ponadto przebieg zakażenia SARS-CoV-2 może być cięższy w porównaniu z zakażeniem u pacjentów nieobciążonych chorobami wątroby, a wskaźnik śmiertelności wśród pacjentów z przewlekłą chorobą tego narządu wielokrotnie przewyższa średnią śmiertelność u chorych bez tego obciążenia. Nie ma danych na to, aby dostępne obecnie szczepionki przeciw COVID-19 niosły dodatkowe ryzyko dla pacjentów z chorobami wątroby. Ze względu na małą grupę pacjentów z przewlekłą chorobą tego narządu w badaniach rejestracyjnych dostępnych szczepionek przeciw COVID-19 nie można się obecnie jednoznacznie wypowiedzieć na temat skuteczności szczepień w tej grupie chorych.

Pacjenci po przeszczepieniu wątroby są grupą o zwiększonym ryzyku ciężkiego lub śmiertelnego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2. Chorzy kwalifikowani do przeszczepienia tego narządu powinni być szczepieni przed zabiegiem ze względu na większą szansę na wytworzenie odporności. Najmniej korzystnym czasem do szczepienia jest okres kilku miesięcy po zabiegu, tj. czas największej immunosupresji, ze względu na niewielką szansę wytworzenia odporności poszczepiennej.

Ostatnio pojawiły się rekomendacje towarzystw naukowych: *European Association for the Study of the*

*Liver* (EASL), *American Association for the Study of the Liver* (AASLD) oraz stanowisko Poltransplantu dotyczące m.in. szczepień przeciw COVID-19 u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, rakiem wątrobowokomórkowym oraz pacjentów po przeszczepieniu wątroby [9, 19, 20]. Najważniejsze elementy tych dokumentów zebrano w tabeli 1.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

- Noor MT, Manoria P. Immune dysfunction in cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol* 2017; 5: 50-8.
- Keeffe EB, Iwarson S, McMahon BJ, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1998; 27: 881-6.
- Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 2014; 61: 1385-96.
- Moon AM, Webb GJ, Aloman C, et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: preliminary results from an international registry. *J Hepatol* 2020; 73: 705-8.
- Marjot T, Moon AM, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: an international registry study. *J Hepatol* 2021; 74: 567-77.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al.; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603-15.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384: 403-16.
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al.; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021; 397: 99-111. Erratum in: *Lancet* 2021; 397: 98.
- Fix OK, Blumberg EA, Chang KM, et al. AASLD COVID-19 Vaccine Working Group AASLD expert panel consensus statement: vaccines to prevent COVID-19 in patients with liver disease. Released: March 16, 2021.
- Härmälä S, Parisinos CA, Shallcross L, et al. Effectiveness of influenza vaccines in adults with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 9: e031070.
- Liu J, Wu H, Chen H. Immune response to hepatitis B vaccine in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Res* 2018; 48: 119-26.
- Aggeletopoulou I, Davoulou P, Konstantakis C, et al. Response to hepatitis B vaccination in patients with liver cirrhosis. *Rev Med Virol* 2017; 27: e1942.
- Feldman AG, Beaty BL, Curtis D, et al. Incidence of hospitalization for vaccine-preventable infections in children following solid organ transplant and associated morbidity, mortality, and costs. *JAMA Pediatr* 2019; 173: 260-8. Erratum in: *JAMA Pediatr* 2019; 173: 296.
- Raja MA, Mendoza MA, Villavicencio A, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of current literature. *Transplant Rev* 2021; 35: 100588.
- Eckerle I, Rosenberger KD, Zwahlen M, Junghanss T. Serologic vaccination response after solid organ transplantation: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8: e56974.
- Karbasi-Afshar R, Izadi M, Fazel M, Khedmat H. Response of transplant recipients to influenza vaccination based on type of immunosuppression: a meta-analysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015; 26: 877-83.
- Boyarsky BJ, Ou MT, Greenberg RS, et al. Safety of the first dose of SARS-CoV-2 vaccination in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2021; 105: e56-7.
- Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, et al. Immunogenicity of a single dose of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine in solid organ transplant recipients. *JAMA* 2021; 325: 1784-6.
- Cornberg M, Buti M, Eberhardt CS, et al. EASL position paper on the use of COVID-19 vaccines in patients with chronic liver diseases, hepatobiliary cancer and liver transplant recipients. *J Hepatol* 2021; 74: 944-51.
- Stanowisko Poltransplantu dotyczące wykorzystania narządów, tkanek i komórek innych niż komórki krwiotwórcze do przeszczepienia w związku z zakażeniem koronawirusem SARS-CoV-2 (2021.01.15).

## PRACA POGLĄDOWA

# Marskość wątroby u chorych zakażonych genotypem 3 HCV

## Liver cirrhosis in patients infected with genotype 3 HCV

Dorota Zarębska-Michaluk, Piotr Błoniarczyk

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

## STRESZCZENIE

Marskość wątroby należy do najcięższych powikłań przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV). Progresję włóknienia narządu prowadzącą do marskości obserwuje się u około 20% chorych, a zakażenie genotypem 3 (GT3) HCV jest niezależnym czynnikiem przyspieszającym postęp zmian. Terapie przeciwwirusowe oparte na interferonie (IFN) charakteryzowały się w przypadku zakażenia GT3 wysoką skutecznością, jednak ze względu na przeciwwskazania do IFN mogły być wdrażane tylko u chorych ze skompensowaną marskością wątroby, bez istotnych zaburzeń hematologicznych. Pierwszą opcją bezinterferonową dostępną dla pacjentów zakażonych GT3, również z niewyrównaną marskością wątroby, było połączenie sofosbuviru (SOF) z rybawiryną (RBV), które w związku z niedostatecznie satysfakcjonującą skutecznością zostało uznane za suboptymalne. Przełomem w terapii bezinterferonowej chorych z marskością wątroby na tle infekcji GT3 było wprowadzenie schematów pangenotypowych. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami pacjentom z marskością wątroby zakażonych GT3 HCV zaleca się stosowanie dwóch podstawowych opcji pangenotypowych: kombinacji glekaprewiru (GLE) z pibrentaswirem (PIB) oraz skojarzenia SOF z welpataswirem (VEL), które w połączeniu z RBV jest rekomendowane chorym z niewyrównaną marskością.

**SŁOWA KLUCZOWE:** przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, marskość wątroby, terapia przeciwwirusowa, opcje pangenotypowe.

## ABSTRACT

Liver cirrhosis is one of the most serious complications of the chronic infection with hepatitis C virus (HCV). The development of liver fibrosis leading to cirrhosis is observed in approximately 20% of patients with chronic hepatitis C (CHC), and the infection with genotype 3 (GT3) is identified as an independent predictor for the accelerated progression of hepatic fibrosis. The interferon (IFN)-based regimens have resulted in high effectiveness in GT3-infected patients, however, they were allowed to use only in compensated cirrhotics without significant hematologic abnormalities. The first IFN-free option available for GT3-infected patients, also those with decompensated liver cirrhosis, was the combination of sofosbuvir (SOF) and ribavirin (RBV), which was considered to be suboptimal due to unsatisfactory effectiveness. The final stage of the revolution in antiviral treatment which improved the outcome and simplified the management of GT3-infected patients with liver cirrhosis was the implementation of potent pangenotypic regimens. Two basic options of direct-acting antivirals are currently approved for the treatment of GT3 infection; dual therapy with glecaprevir (GLE) and pibrentasvir (PIB), and the fixed-dose combination of SOF and velpatasvir (VEL), which with the addition of RBV is recommended in patients with decompensated liver cirrhosis.

**KEY WORDS:** chronic hepatitis C, liver cirrhosis, antiviral therapy, pangenotypic regimens.

## WPROWADZENIE

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C (PZW typu C) stanowi istotny problem zdrowotny w skali globalnej. Według najnowszych szacunków Światowej Organizacji Zdrowia dotyczy około 71 mln ludzi na świecie, spośród których blisko 400 tysięcy rocznie umiera z po-

wodu skutków choroby [1]. Do najcięższych powikłań PZW typu C obarczonych ryzykiem zgonu należą marskość wątroby i rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Postęp włóknienia narządu prowadzący do marskości obserwuje się u około 20% chorych z PZW typu C i potrzeba około dwóch dekad trwania zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C

(hepatitis C virus – HCV), aby do tego doszło, chociaż tempo włóknienia jest zróżnicowane i zależy zarówno od parametrów związanych z pacjentem, jak i wirusem [2]. Do pierwszej grupy czynników przyspieszających progresję do marskości zalicza się: płeć męską, wiek powyżej 40 lat, otyłość, insulinooporność oraz nadmierne spożycie alkoholu, natomiast do czynników zależnych od wirusa – infekcję genotypem 3 (GT3) HCV [2]. Większość pacjentów na świecie zakażonych jest genotypem 1, podczas gdy zachorowania spowodowane GT3 znajdują się na drugim miejscu pod względem częstości występowania i odpowiadają za około 25–30% wszystkich przypadków PZW typu C [3]. Rozmieszczenie geograficzne występowania zakażeń GT3 różni się pomiędzy kontynentami i w obrębie poszczególnych kontynentów [3, 4]. Największy odsetek przekraczający 70% obserwuje się w krajach południowej Azji, podczas gdy w środkowej i południowo-wschodniej części kontynentu około 20%, we wschodniej kilka procent, a w rejonie Oceanu Spokojnego tylko 0,4%. Relatywnie dużą częstość występowania zakażeń wynoszącą 36% stwierdza się w Australii; 14,2% na kontynencie amerykańskim (w Ameryce Południowej); 2,1% infekcji w Środkowej i 15,7% w Ameryce Północnej spowodowanych jest GT3. Najniższy odsetek zachorowań wywołanych przez GT3, średnio około 5,3%, od 7,4% w części wschodniej poprzez 6,3% w północnej, po 0,8% w środkowej, raportowany jest w Afryce. W Europie obserwuje się zróżnicowanie występowania infekcji GT3 – powyżej 40% w krajach skandynawskich i Anglii, ponad 30% w Irlandii, Grecji, Rosji i Słowenii, więcej niż 20% w Niemczech, Szwajcarii, Czarnogórze, Belgii, Bośni i Francji, kilkanaście procent w Hiszpanii, Portugalii, Bułgarii i Chorwacji, kilka procent we Włoszech, Albanii, na Węgrzech i w Rumunii. W Polsce według najnowszych szacunków chorzy zakażeni GT3 stanowią 11,3% ogółu pacjentów z PZW typu C [5].

## TERAPIA PRZECIWWIRUSOWA OPARTA NA INTERFERONIE

W dobie terapii przeciwwirusowych opartych na interferonie uważano chorych zakażonych GT3 HCV za łatwych do leczenia ze względu na skuteczność schematu pegylowanym interferonem  $\alpha$  (PEG-IFN- $\alpha$ ) z rybawiryną (RBV) na poziomie 70% w porównaniu z niespełną 50% uzyskiwanymi u pacjentów zakażonych GT1 i GT4 [6]. Wprowadzenie przed kilkoma laty schematów bezinterferonowych znakomicie poprawiło skuteczność leczenia przyczynowego u chorych z infekcją GT1 i GT4, ale takiego wzrostu nie obserwowano w przypadku chorych z GT3, co w połączeniu z wyższym odsetkiem występowania stłuszczenia wątroby,

szybszej progresji do marskości i większym ryzykiem rozwoju HCC było powodem, dla którego zaczęto tę grupę pacjentów uważać za trudnych do leczenia [7, 8]. Najtrudniejszymi z trudnych stali się chorzy z marskością wątroby na tle zakażenia GT3 HCV. W erze terapii PEG-IFN $\alpha$  + RBV tacy pacjenci często nie mieli w ogóle dostępu do leczenia ze względu na przeciwwskazania wynikające z zaawansowania choroby wątroby związane z niewydolnością narządu i zaburzeniami hematologicznymi. Taka terapia mogła być wdrażana tylko u chorych z marskością skompensowaną bez istotnych penii, a jej skuteczność wirusologiczna była niższa. Negatywny wpływ marskości na efekt standardowej terapii przeciwwirusowej potwierdził Powis i wsp., wskazując na potrzebę alternatywnej strategii postępowania w tej szczególnej grupie pacjentów [9]. Jednak ani wydłużenie terapii do 48 tygodni, ani zwiększenie dawki RBV nie przyniosło oczekiwanych rezultatów.

Wprowadzenie w 2011 roku schematu trójkowego polegającego na skojarzeniu PEG-IFN- $\alpha$  + RBV z lekiem o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym z grupy inhibitorów proteazy pierwszej generacji (NS3/4A) – telaprewiru (TVR) lub boceprewiru (BOC) – nie zwiększyło efektywności terapii u chorych zakażonych GT3. Tej grupie pacjentów bez marskości wątroby i z marskością skompensowaną nadal zalecano opcję dwulekową [10]. Również skuteczność schematu trójkowego z inhibitorem proteazy drugiej generacji, simeprewirem (SMV), który w badaniach *in vitro* wykazywał aktywność pangenotypową, w badaniach klinicznych u chorych z GT3 była ograniczona [11]. Nadziei na wzrost efektywności terapii przeciwwirusowej nie spełniła też kombinacja PEG-IFN- $\alpha$  + RBV z inhibitorem białka niestrukturalnego 5A (NS5A), daklataswirem (DCV), której stosowanie u chorych zakażonych GT3 ze skompensowaną marskością wątroby wiązało się z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (*sustained virologic response* – SVR) na poziomie 45% [12]. Dopiero dołączenie do PEG-IFN- $\alpha$  + RBV sofosbuwiru (SOF), leku o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym w mechanizmie blokowania białka niestrukturalnego 5B (NS5B) o aktywności polimerazy HCV, przyniosło poprawę skuteczności terapii u pacjentów ze skompensowaną marskością wątroby na tle infekcji GT3 do 83–88% w zależności od historii poprzedniego leczenia [13, 14]. Wysoki odsetek SVR na poziomie 81–92% potwierdzono również w warunkach codziennej praktyki klinicznej (*real-world experience* – RWE) przy zastosowaniu schematu SOF + PEG-IFN- $\alpha$  + RBV u chorych z wyrównaną marskością wątroby [15–18]. Wyniki badań klinicznych stały się podstawą rekomendacji tego schematu terapeutycznego u chorych zakażonych GT3 bez marskości i z marskością skompensowaną, niezależnie od historii poprzedniej

terapii przeciwwirusowej [19, 20]. Mimo wysokiej skuteczności i krótkiego, 12-tygodniowego czasu terapii niektórzy pacjenci odmawiali leczenia tym schematem ze względu na objawy uboczne IFN, ponadto nie można go było zastosować u chorych ze zdekompenowaną marskością ze względu na przeciwwskazania do interferonu. Dalsze poszukiwania optymalnej opcji terapeutycznej w przypadku zakażenia GT3 HCV skoncentrowały się na schematach bezinterferonowych.

## TERAPIA PRZECIWWIRUSOWA BEZINTERFERONOWA

Pierwszą opcją bezinterferonową dostępną dla chorych zakażonych GT3 było połączenie SOF z RBV. Ten schemat stosowany przez 12 tygodni u chorych z marskością wątroby był skuteczny jedynie u 21% pacjentów uprzednio nieleczonych i u 19% tych z niepowodzeniem wcześniejszej terapii przeciwwirusowej, podczas gdy wydłużenie leczenia do 16 tygodni zwiększyło odsetek SVR w tych grupach odpowiednio do 57% i 47–61% [14, 21]. Terapia 24-tygodniowa SOF + RBV skutkowała dalszym wzrostem efektywności. Spośród pacjentów z marskością wątroby uczestniczących w badaniach klinicznych uzyskano SVR na poziomie 82–92% u pacjentów dotychczas nieleczonych i 62–77% u chorych po nieskutecznej terapii [14, 22]. W porównaniu z SVR uzyskiwanym przy zastosowaniu terapii trójkowej SOF + PEG-IFN- $\alpha$  + RBV. Spośród chorych z marskością wątroby na tle infekcji GT3 oraz w porównaniu ze skutecznością swoistych genotypowo opcji bezinterferonowych w przypadku zakażenia innymi genotypami HCV, efektywność leczenia 24-tygodniowym schematem SOF + RBV nie była dostatecznie satysfakcjonująca. Ten schemat uznano za suboptymalny, zwłaszcza w przypadku wcześniejszego niepowodzenia terapii, i był rekomendowany pacjentom z przeciwwskazaniami do IFN, w tym chorym ze zdekompenowaną marskością wątroby [23]. W poszukiwaniu opcji bardziej skutecznej, równie bezpiecznej, analizowano stosowanie kombinacji SOF z lekiem o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (*direct-acting antiviral* – DAA) o innym mechanizmie działania – daklatawir (DCV). Zachęcające wyniki uzyskano, stosując ten schemat w połączeniu z RBV; SVR u chorych ze skompensowaną marskością wątroby w przebiegu zakażenia GT3 HCV leczonych przez 12, 16 lub 24 tygodnie w ramach badań klinicznych ALLY-3+ i ALLY-3C wynosił 100% u wcześniej nieleczonych i 93% u chorych po nieskutecznej poprzedniej terapii [24, 25]. Skojarzenie SOF + DCV + RBV było rekomendowane w leczeniu chorych zakażonych GT3, niezależnie od stopnia włóknienia i historii poprzedniej terapii oraz szeroko i z dobrym efektem stosowane w warunkach

codziennej praktyki klinicznej, również u pacjentów ze zdekompenowaną marskością wątroby [26, 27]. Ostatnim akcentem i przełomem w terapii bezinterferonowej chorych z marskością wątroby na tle infekcji GT3 było zarejestrowanie w 2018 roku schematów pangenotypowych. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami w terapii pacjentów z marskością wątroby w przebiegu zakażenia GT3 HCV zaleca się stosowanie dwóch podstawowych opcji pangenotypowych: kombinacji SOF z inhibitorem NS5A – welpataswirem (VEL), oraz skojarzenia glekaprewiru (GLE), blokującego proteazę HCV, z pibrentaswirem (PIB), inhibitorem NS5A [28–30].

Dwunastotygodniowy jednodawkowy schemat SOF/VEL został zarejestrowany do stosowania u chorych ze skompensowaną marskością wątroby na tle zakażenia GT3 na podstawie wyników badania ASTRAL-3, w którym odsetek SVR wyniósł 91% u pacjentów wcześniej nieleczonych i 89% u tych po nieskutecznej terapii [31]. Należy podkreślić, że SOF/VEL jest jedyną kombinacją, która może być stosowana u chorych ze zdekompenowaną marskością wątroby, wówczas schemat terapeutyczny zawiera RBV, co w przypadku wyrównanej marskości jest opcją do rozważenia [32, 33]. Potwierdzona w badaniach klinicznych wysoka skuteczność i bardzo dobry profil bezpieczeństwa schematu SOF/VEL zostały potwierdzone w wielu populacjach RWE [4, 34].

Alternatywna opcja pangenotypowa GLE/PIB, ze względu na to, że zawiera w składzie inhibitor proteazy HCV, nie jest zalecana chorym z marskością wątroby w stopniu B i przeciwwskazana u chorych w stopniu C według skali Childa-Pugha [35]. Ten schemat terapeutyczny może być stosowany, niezależnie od funkcji nerek, również u pacjentów z ich schyłkową niewydolnością i chorych dializowanych [35]. Zgodnie z obowiązującą charakterystyką produktu w przypadku marskości skompensowanej na tle zakażenia GT3 HCV terapia trwa 16 tygodni u chorych po nieskutecznym leczeniu, podczas gdy u pacjentów dotychczas nieleczonych rekomenduje się 8-tygodniową terapię [35]. Możliwość skrócenia czasu trwania leczenia wynika z rezultatów badania klinicznego EXPEDITION-8, w którym odsetek SVR po 8 tygodniach terapii GLE/PIB u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby zakażonych GT3 wcześniej nieleczonych wyniósł 98% [36]. Ponieważ opcja 8-tygodniowa w przypadku chorych z marskością na tle infekcji GT3 dostępna jest dopiero od kilkunastu miesięcy, to dane RWE dotyczące takich pacjentów są ograniczone [37–39].

## POSTĘPOWANIE Z CHORYMI, KTÓRZY NIE ODPOWIEDZIELI NA TERAPIĘ DAA

Mimo że stosowanie obu opcji pangenotypowych wiąże się z wysoką skutecznością, to nadal pozostaje

pewna grupa chorych zakażonych GT3 z marskością wątroby, którzy nie odpowiadają na leczenie DAA. W przypadku takich pacjentów rekomendowana jest terapia ratunkowa z zastosowaniem schematu SOF/VEL z woksylaprewirem (VOX), inhibitorem NS3/4A nowej generacji. Skuteczność 12-tygodniowej opcji terapeutycznej SOF/VEL/VOX u chorych z marskością wątroby na tle infekcji GT3 analizowano w badaniu NCT02378961, POLARIS-1 i POLARIS-4, uzyskując u chorych po nieskutecznej terapii DAA odsetek SVR odpowiednio 94%, 93% i 96% przy bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa [40, 41]. Jeszcze wyższą skuteczność, sięgającą 100%, stwierdzono u chorych dla schematu będącego połączeniem GLE/PIB z SOF i RBV, stosowanego przez 16 tygodni w ramach badania klinicznego MAGELLAN-3. Liczba pacjentów włączonych do badania była jednak niewielka i efekt terapii GLE/PIB + SOF + RBV wymaga sprawdzenia w większej grupie chorych [42].

## PODSUMOWANIE

Wysoka skuteczność i bardzo dobry profil bezpieczeństwa opcji pangenotypowych stosowanych aktualnie w terapii chorych z marskością wątroby zakażonych GT3 daje nadzieję tej populacji pacjentów, która najdłużej oczekiwała na swoją szansę, na efektywne leczenie. Nadal jednak problemem jest wykrycie zakażenia HCV u pacjentów dotąd nieświadomych choroby, aby móc u nich wdrożyć leczenie i zapobiec rozwojowi najgroźniejszych powikłań PZW typu C, jakimi są niewydolność wątroby i rak wątrobowokomórkowy.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENICTWO

- World Health Organization. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-2021. [cited 28 February 2021]. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1>
- Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014; 61 (1 Suppl): S58-68.
- Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015; 61: 77-87.
- Zarębska-Michaluk D. Genotype 3-hepatitis C virus' last line of defense. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 1006-21.
- Flisiak R, Pogorzelska J, Berak H, et al. Prevalence of HCV genotypes in Poland – the EpiTer study. *Clin Exp Hepatol* 2016; 2: 144-8.
- Andriulli A, Mangia A, Iacobellis A, et al. Meta-analysis: the outcome of anti-viral therapy in HCV genotype 2 and genotype 3 infected patients with chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 397-404.
- Probst A, Dang T, Bochud M, et al. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression: a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2011; 18: 745-59.
- Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, et al. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology* 2014; 60: 98-105.
- Powis J, Peltekian KM, Lee SS, et al.; Canadian Pegasys Study Group. Exploring differences in response to treatment with peginterferon alpha 2a (40kD) and ribavirin in chronic hepatitis C between genotypes 2 and 3. *J Viral Hepat* 2008; 15: 52-7.
- European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 60: 392-420.
- Lenz O, Vijgen L, Berke JM, et al. Virologic response and characterisation of HCV genotype 2-6 in patients receiving TMC435 monotherapy (study TMC435-C202). *J Hepatol* 2013; 58: 445-51.
- Dore GJ, Lawitz E, Hézode C, et al. Daclatasvir plus peginterferon and ribavirin is noninferior to peginterferon and ribavirin alone, and reduces the duration of treatment for HCV genotype 2 or 3 infection. *Gastroenterology* 2015; 148: 355-66.e1.
- Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology* 2015; 61: 769-75.
- Foster GR, Pianko S, Brown A, et al.; BOSON Study Group. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology* 2015; 149: 1462-70.
- Dalgard O, Weiland O, Norberg G, et al. Sofosbuvir based treatment of chronic hepatitis C genotype 3 infections – a Scandinavian real-life study. *PLoS One* 2017; 12: e0179764.
- Ioannou GN, Beste LA, Chang ME, et al. Effectiveness of sofosbuvir, ledipasvir/sofosbuvir, or paritaprevir/ritonavir/ombitasvir and dasabuvir regimens for treatment of patients with hepatitis C in the Veterans Affairs National Health Care System. *Gastroenterology* 2016; 151: 457-71.e5. Erratum in: *Gastroenterology* 2016; 151: 1253.
- Zarębska-Michaluk D, Flisiak R, Jaroszewicz J, et al. Is interferon-based treatment of viral hepatitis C genotype 3 infection still of value in the era of direct-acting antivirals? *J Interferon Cytokine Res* 2018; 38: 93-100.
- 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.
- European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63: 199-236.
- Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, et al. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2015. *Przegl Epidemiol* 2015; 69: 625-31.
- Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al.; POSITRON Study; FUSION Study. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013; 368: 1867-77.
- Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al.; VALENCE Investigators. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014; 370: 1993-2001.
- AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and

- treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015; 62: 932-54.
24. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: a randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology* 2016; 63: 1430-41.
  25. Poordad F, Shiffman ML, Ghesquiere W, et al.; ALLY-3C study team. Daclatasvir and sofosbuvir with ribavirin for 24 weeks in chronic hepatitis C genotype-3-infected patients with cirrhosis: a phase III study (ALLY-3C). *Antivir Ther* 2019; 24: 35-44.
  26. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017; 66: 153-94.
  27. American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Updated: July 6, 2016. Changes made September 16, 2016. [cited 28 February 2021]. Available from: <http://www.hcvguidelines.org>
  28. European Association for the Study of the Liver, Clinical Practice Guidelines Panel: Chair, EASL Governing Board representative, Panel members. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series. *J Hepatol* 2020; 73: 1170-218.
  29. Ghany MG, Morgan TR; AASLD-IDSA Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology* 2020; 71: 686-721.
  30. Halota W, Flisiak R, Juszczak J, et al. Recommendations of the Polish Group of Experts for HCV for the treatment of hepatitis C in 2020. *Clin Exp Hepatol* 2020; 6: 163-9.
  31. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al.; ASTRAL-2 Investigators; ASTRAL-3 Investigators. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2608-17.
  32. Esteban R, Pineda JA, Calleja JL, et al. Efficacy of sofosbuvir and velpatasvir, with and without ribavirin, in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and cirrhosis. *Gastroenterology* 2018; 155: 1120-7.e4.
  33. Epclusa Summary of Product Characteristics 2020. [cited 28 February 2021]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epclusa/product-information-section>
  34. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Jaroszewicz J, et al. Changes in patient profile, treatment effectiveness, and safety during 4 years of access to interferon-free therapy for hepatitis C virus infection. *Pol Arch Intern Med* 2020; 130: 163-72.
  35. European Medicines Agency document. EMA/332999/2020. Maviret Procedural steps taken and scientific information after the authorization. [cited 28 February 2021 Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/maviret-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/maviret-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf)
  36. Brown RS Jr, Buti M, Rodrigues L, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol* 2020; 72: 441-9.
  37. Flamm SL, Kort J, Marx SE, et al. Effectiveness of 8-week glecaprevir/pibrentasvir for treatment-naïve, compensated cirrhotic patients with chronic hepatitis C infection. *Adv Ther* 2020; 37: 2267-74.
  38. Lampertico P, Mauss S, Persico M, et al. Real-world clinical practice use of 8-week glecaprevir/pibrentasvir in treatment-naïve patients with compensated cirrhosis. *Adv Ther* 2020; 37: 4033-42.
  39. Zarębska-Michaluk D, Jaroszewicz J, Pabjan P, et al. Is an 8-week regimen of glecaprevir/pibrentasvir sufficient for all hepatitis C virus infected patients in the real-world experience? *J Gastroenterol Hepatol* 2020. doi: 10.1111/jgh.15337.
  40. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, et al.; POLARIS-1 and POLARIS-4 Investigators. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med* 2017; 376: 2134-46.
  41. Gane EJ, Kowdley KV, Pound D, et al. Efficacy of sofosbuvir, velpatasvir, and GS-9857 in patients with hepatitis C virus genotype 2, 3, 4, or 6 infections in an open-label, phase 2 trial. *Gastroenterology* 2016; 151: 902-9.
  42. Wyles D, Weiland O, Yao B, et al. Retreatment of patients who failed glecaprevir/pibrentasvir treatment for hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2019; 70: 1019-23.



## PRACA POGLĄDOWA

# Co nowego w leczeniu zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C u dzieci?

## What's new in treatment of hepatitis C virus 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, Wydział Lekarski *Collegium Medicum*, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, tel.: +48 52 325-56-05, e-mail: mpawlowska@cm.umk.pl

### STRESZCZENIE

Zatwierdzenie schematów terapii bezinterferonowych dla nastolatków ( $\geq 12$  lat) i dzieci powyżej 3 lat oraz rekomendacje dotyczące testowania i leczenia dzieci i nastolatków zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) wydane przez wiodące, międzynarodowe towarzystwa naukowe umożliwiają uwzględnienie populacji dziecięcej w strategii eliminacji zakażeń HCV na świecie. W 2020 roku zostały zaktualizowane rekomendacje AASLD i EASL dotyczące leczenia dzieci zakażonych HCV. Rekomendacje AASLD zalecają stosowanie terapii bezinterferonowych dla wszystkich dzieci w wieku powyżej 3 lat zakażonych HCV, niezależnie od zaawansowania choroby. Rekomendacje EASL zalecają leczenie dzieci zakażonych HCV terapiami pangenotypowymi: sofosbuvirem/welpataswirem lub glekaprewirem/pibrentaswirem. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV zaktualizowano, także zalecając stosowanie bezinterferonowych terapii pangenotypowych u dzieci w wieku powyżej 3 lat. W Polsce niezbędne jest jak najszybsze wprowadzenie możliwości leczenia nastolatków i dzieci zakażonych HCV terapiami bezinterferonowymi w ramach programu terapeutycznego finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

**SŁOWA KLUCZOWE:** wirus zapalenia wątroby typu C, leczenie, dzieci.

### ABSTRACT

The approval of direct-acting antivirals regimens for use in adolescents ( $\geq 12$  years old) and children  $> 3$  years of age and recommendations for testing and treatment of children and adolescents issued by leading international scientific societies make it possible to include the pediatric population in the hepatitis C virus (HCV) elimination strategy worldwide. Last year, the AASLD and EASL recommendations for the treatment of children and adolescents infected with HCV were updated. The 2020 AASLD guidelines recommend interferon-free therapies for all children over 3 years of age, regardless of the severity of the disease. The 2020 EASL guidelines recommend treating HCV-infected children with sofosbuvir/velpatasvir or glecaprevir/pibrentasvir pangenotype therapies. The recommendations of the Polish Group of HCV Experts have also been updated with the recommendation to use pangenotypic interferon-free therapies in HCV-infected children over 3 years of age. In Poland, it is necessary to introduce the option of treating adolescents and children infected with HCV with interferon-free therapies as part of a therapeutic program financed by the National Health Fund as soon as possible.

**KEY WORDS:** hepatitis C virus, treatment, children.

Problem zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) u dzieci i nastolatków nabiera szczególnego znaczenia w dobie realizacji strategii eliminacji tych zakażeń wprowadzonej w 2016 r. przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization* – WHO). Prowadzenie badań przesiewowych i leczenia HCV dotyczyło głównie osób dorosłych. Najczęstszymi klinicznymi skutkami zakażeń HCV

były marskość wątroby, pierwotny rak wątroby i zgon z powodu przewlekłej choroby tego narządu.

Dane dotyczące rozpowszechnienia zakażeń HCV u dorosłych zostały szeroko opublikowane. Od kilku lat u dorosłych pacjentów zakażonych HCV stosowane są bardzo wysoce skuteczne, bezpieczne i dobrze tolerowane pangenotypowe terapie bezinterferonowe, które umożliwiają w ciągu 8–12 tygodni eradykację tego

zakażenia. W strategii eliminacji HCV duże znaczenie ma rozpowszechnianie programów szerokiego testowania populacyjnego oraz maksymalne upraszczanie wspomnianych powyżej terapii, co ma istotnie zwiększyć liczbę osób leczonych [1].

Znacznie mniej uwagi w tym zakresie poświęcano testowaniu i strategiom leczenia HCV u dzieci i młodzieży. W ostatnim systematycznym przeglądzie przeprowadzonym w 2018 r. liczbę dzieci i młodzieży z aktywnym zakażeniem HCV oszacowano na ok. 3,26 mln, przy czym 80% tych zakażeń dotyczyło 23 krajów, a ponad 50% występowało w 4 krajach: Pakistan, Chiny, Indie i Nigeria. We wszystkich analizowanych krajach częstość występowania HCV wzrastała z wiekiem dzieci. Najsilniejszym predyktorem rozpowszechnienia HCV u najmłodszych dzieci w wieku 0–4 lat ( $p < 0,0001$ ) było występowanie HCV u kobiet w wieku rozrodczym, co wydaje się potwierdzać wertykalną drogę transmisji tych zakażeń. Przyjmuje się, że główną drogą transmisji zakażeń HCV są zakażenia wertykalne, ale w krajach o niskim i średnim dochodzie narodowym zwraca się uwagę na ryzyko transmisji tego zakażenia w wyniku nieprawidłowo przeprowadzanych interwencji medycznych [2]. Potwierdzono także, że odsetek zakażeń HCV u osób przyjmujących dożylnie środki odurzające był istotnie skorelowany z wiekiem 15–19 lat ( $p = 0,036$ ). W tej grupie wiekowej istotne są również zakażenia HCV związane z wykonywaniem procedur upiększających, takich jak wykonywanie tatuażu, kolczykowanie oraz nastrzykiwanie różnych części ciała, a także z ryzykownymi zachowaniami seksualnymi, zwłaszcza wśród mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami [3].

Z przeglądu Malik i wsp. wynika, że w większości krajów brakuje zaleceń dotyczących diagnozowania i leczenia HCV u dzieci i młodzieży, co skutkuje potrzebą opracowania lub aktualizacji wytycznych na temat testowania i leczenia dzieci nowo zatwierdzonymi schematami leków działających bezpośrednio przeciwwirusowo (*direct-acting antivirals* – DAA) [4].

Przez wiele lat u dzieci zakażonych HCV stosowano terapie oparte na interferonie, które do dzisiaj funkcjonują w zaleceniach niektórych krajów. Na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych stwierdzono, że terapie bezinterferonowe są bardzo wysoce skuteczne, bardzo bezpieczne i dobrze tolerowane również u dzieci. Stało się to przyczynkiem do rejestracji tych schematów terapeutycznych początkowo u nastolatków powyżej 12. roku życia, a następnie w młodszych grupach wiekowych. Zatwierdzenie schematów DAA do stosowania u nastolatków ( $\geq 12$  lat) i dzieci w wieku powyżej 3 lat oraz rekomendacje dotyczące testowania i leczenia dzieci i młodzieży wydane przez główne międzynarodowe towarzystwa naukowe umożliwiają uwzględnienie

populacji pediatrycznej w strategii eliminacji HCV na świecie.

We wspomnianych rekomendacjach zawarte są informacje na temat testowania kobiet w ciąży w kierunku zakażenia HCV. Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Badań Wątroby (AASLD) oraz Europejskiego Towarzystwa Badań Wątroby (EASL) zalecają badanie w kierunku zakażenia HCV wszystkich kobiet w ciąży [5, 6]. W Polsce na mocy rozporządzenia Ministra Zdrowia z 16 sierpnia 2018 r. badanie w kierunku obecności przeciwciał anti-HCV wykonywane jest rutynowo u każdej kobiety ciężarnej do 10. tygodnia ciąży, a u kobiet w ciąży z grup ryzyka populacyjnego lub indywidualnego ponownie między 33. a 37. tygodniem ciąży [7]. Głównym celem badań w kierunku HCV w ciąży jest identyfikacja zakażonych kobiet i zakwalifikowanie ich do leczenia po porodzie lub po ukończeniu karmienia piersią. Trwają badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii bezinterferonowych w czasie ciąży w zakresie możliwości eradykacji zakażenia oraz profilaktyki transmisji wertykalnej HCV.

Kolejnym zagadnieniem nierozdzielnie związanym ze strategią eliminacji HCV jest szerokie testowanie populacji dziecięcej.

Rekomendacje Północnoamerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci zalecają testowanie w kierunku HCV następujących grup [8]:

- dzieci urodzone przez kobiety zakażone HCV,
- dzieci mające w rodzinie osobę zakażoną HCV,
- dzieci przyjeżdżające z regionów o wysokiej endemiczności HCV,
- dzieci z wykładnikami zapalenia wątroby,
- wychowankowie zakładów opiekuńczo-wychowawczych,
- nastolatki mające tatuaż i/lub kolczyki,
- nastolatki przyjmujące substancje psychoaktywne dożylnie, donosowo,
- dzieci lub nastolatki zakażone HIV.

Wytyczne WHO i rekomendacje towarzystw naukowych (AASLD, EASL) zalecają badanie dzieci matek zakażonych HCV przy użyciu testów serologicznych wykrywających obecność przeciwciał anti-HCV po 18. miesiącu życia dziecka. Wcześniejsza diagnostyka, ze względu na możliwość utrzymywania się przeciwciał odmatczyńskich do 18. miesiąca życia, wymaga badania HCV RNA metodą PCR. W badaniu Malik i wsp. 42 kraje zalecały badanie dzieci urodzonych przez matki zakażone HCV, ale tylko 6 określiło metody diagnostyki oparte na statusie serologicznym i wirusologicznym matki [4].

Według zaktualizowanych rekomendacji AASLD wszystkie dzieci urodzone przez kobiety zakażone HCV powinny zostać przebadane pod kątem zakaże-

**TABELA 1.** Terapie u dzieci zakażonych HCV wcześniej nieleczonych lub leczonych interferonem (IFN) bez marskości lub z marskością skompensowaną (skala wg Childa-Pugha A) (AASLD 2020)

| Terapia                                                                                                                          |  | Wiek       |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------|--|
| Ledipaswir lub sofosbuwir w dawkach zależnych od masy ciała (*) dla dzieci > 3 lat zakażonych genotypem 1, 4, 5, 6 HCV           |  | 12 tygodni |  |
| Sofosbuwir lub welpaswir w dawkach zależnych od masy ciała (**) dla dzieci > 6 lat, o masie > 17 kg, niezależnie od genotypu HCV |  | 12 tygodni |  |
| Glekaprewir (300 mg) lub pibrentaswir (120 mg) dla nastolatków > 12 lat, o masie ciała > 45 kg, niezależnie od genotypu HCV      |  | 8 tygodni  |  |

| (*)      | LDV/SOF         | (**)        | SOF/VEL       |
|----------|-----------------|-------------|---------------|
| < 17 kg  | 33,75 mg/150 mg | 17– < 30 kg | 200 mg/50 mg  |
| 17–35 kg | 45 mg/200 mg    | ≥ 30 kg     | 400 mg/100 mg |
| ≥ 35 kg  | 90 mg/400 mg    |             |               |

**TABELA 2.** Terapia dzieci zakażonych HCV wcześniej leczonych DAA, bez marskości lub z marskością skompensowaną (skala wg Childa-Pugha A) (AASLD 2020)

| Terapia                                                                                                                                                                                                                    | Wiek        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| G1 HCV: ledipaswir lub sofosbuwir w dawce zależnej od masy ciała dla dzieci > 3 lat, wcześniej otrzymujących IFN ± RBV + inhibitor proteazy HCV, bez marskości                                                             | 12 tygodni  |
| G1 HCV: ledipaswir lub sofosbuwir w dawce zależnej od masy ciała dla dzieci > 3 lat, wcześniej otrzymujących IFN ± RBV + inhibitor proteazy HCV, z marskością skompensowaną                                                | 24 tygodnie |
| G4, 5 i 6 HCV: ledipaswir lub sofosbuwir w dawce zależnej od masy ciała dla dzieci > 3 lat, wcześniej otrzymujących IFN ± RBV + inhibitor proteazy HCV, bez marskości lub z marskością skompensowaną                       | 12 tygodni  |
| G1, 2, 4, 5 i 6 HCV: glekaprewir (300 mg)/pibrentaswir (120 mg) dla nastolatków > 12 lat, o masie ciała ≥ 45 kg, wcześniej otrzymujących IFN ± RBV i/lub SOF, ale nie inhibitory proteazy, bez marskości                   | 8 tygodni   |
| G1, 2, 4, 5 i 6 HCV: glekaprewir (300 mg)/pibrentaswir (120 mg) dla nastolatków > 12 lat, o masie ciała ≥ 45 kg, wcześniej otrzymujących IFN ± RBV i/lub SOF, ale nie inhibitory proteazy, z marskością skompensowaną      | 12 tygodni  |
| G3 HCV: glekaprewir (300 mg)/pibrentaswir (120 mg) dla nastolatków > 12 lat, o masie ciała ≥ 45 kg, wcześniej otrzymujących IFN ± RBV i/lub SOF, ale nie inhibitory proteazy, bez marskości lub z marskością skompensowaną | 16 tygodni  |
| G1 HCV: glekaprewir (300 mg)/pibrentaswir (120 mg) dla nastolatków > 12 lat, o masie ciała ≥ 45 kg, wcześniej otrzymujących inhibitory proteazy NS3/4A, bez marskości lub z marskością skompensowaną                       | 12 tygodni  |
| G1 HCV: glekaprewir (300 mg)/pibrentaswir (120 mg) dla nastolatków > 12 lat, o masie ciała ≥ 45 kg, wcześniej otrzymujących inhibitory proteazy NS5, bez marskości lub z marskością skompensowaną                          | 16 tygodni  |

nia HCV. Zaleca się użycie testu opartego na przeciwciałach w wieku 18 miesięcy lub później. Badanie HCV RNA można rozważyć już w wieku 2 miesięcy, ale optymalny czas jego przeprowadzenia nie jest określony. U dzieci z obecnymi po 18. miesiącu życia przeciwciałami anti-HCV należy przeprowadzić badanie HCV RNA po 3. roku życia w celu potwierdzenia przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C. Rodzeństwo dzieci z przewlekłym zakażeniem HCV urodzone z tej samej matki powinno być przebadane pod kątem zakażenia HCV [5].

Zgodnie z rekomendacjami Polskiej Grupy Ekspertów HCV badanie w kierunku zakażenia HCV należy przeprowadzić u każdego dziecka urodzonego przez matkę zakażoną HCV metodą PCR dwukrotnie w 1. roku życia [9].

W ostatnim roku zaktualizowano rekomendacje AASLD i EASL w zakresie leczenia dzieci i nastolatków zakażonych HCV. Wytyczne AASLD z 2020 r. rekomendują terapie bezinterferonowe dla wszystkich

dzieci powyżej 3. roku życia, niezależnie od ciężkości choroby. Obecność manifestacji pozawątrobowej oraz zaawansowanego włóknienia jest wskazaniem do wczesnej terapii przeciwwirusowej [5]. Szczegółowe zalecenia przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Wytyczne EASL z 2020 r. rekomendują leczenie dzieci zakażonych HCV terapiami pangenotypowymi sofosbuwir/welpaswir lub glekaprewir/pibrentaswir. Formuły pediatryczne wymienionych leków (granulki, saszetki) przeznaczone do leczenia najmłodszych dzieci oczekują na zatwierdzenie [6]. Dokładne dawkowanie tych leków przedstawiono w tabeli 3.

Również rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV zaktualizowano o zalecenie stosowania pangenotypowych terapii bezinterferonowych u zakażonych HCV dzieci powyżej 3. roku życia [9].

Podsumowując, wprowadzenie zaleceń dotyczących powszechnego testowania kobiet ciężarnych i dzieci w kierunku zakażenia HCV oraz rekomendacje stosowania u dzieci terapii bezinterferonowych

**TABELA 3.** Terapie u dzieci zakażonych HCV wcześniej nieleczonych lub leczonych interferonem (IFN) bez marskości lub z marskością skompensowaną (wg skali Childa-Pugha A) (EASL 2020)

| Wiek                 | SOF/VEL<br>(tabletki 200 mg/50 mg, granulki 50 mg/12,5 mg) |                                               | GLE/PIB<br>(saszetki 50 mg/20 mg, podawane z przekąską) |                            |
|----------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------|
|                      | masa ciała                                                 | dawka                                         | masa ciała                                              | dawka                      |
| dzieci 3–11 lat      | < 17 kg                                                    | 150 mg/37,5 mg (3 porcje granulek)            | 12–19 kg                                                | 150 mg/60 mg (3 saszetki)  |
|                      | > 17 kg                                                    | 200 mg/50 mg (tabletki lub 4 porcje granulek) | 20–29 kg                                                | 200 mg/80 mg (4 saszetki)  |
|                      |                                                            |                                               | 30–44 kg                                                | 250 mg/100 mg (5 saszetek) |
| nastolatki 12–17 lat |                                                            | 400 mg/100 mg                                 |                                                         | 300 mg/120 mg              |

niewątpliwie stanowi przyczynek do realizacji strategii WHO eliminacji zakażeń HCV. Oczywiście droga od wprowadzenia rekomendacji do ich realizacji w ramach programów narodowych nierzadko nie jest prosta, a obecna sytuacja pandemiczna nie sprzyja wprowadzaniu nowych zaleceń diagnostycznych lub terapeutycznych. Na podstawie szacunków u dorosłych wykazano, że rok zaniechania w diagnozowaniu i leczeniu zakażeń HCV spowoduje ok. 45 tysięcy nowych przypadków pierwotnego raka wątroby i ponad 72 tysiące zgonów z powodu choroby wątroby o etiologii HCV w najbliższych 10 latach. Niezależnie od pandemii, do realizacji terapii bezinterferonowych u najmłodszych dzieci niezbędne jest wprowadzenie do rutynowego stosowania określonych postaci farmaceutycznych tych leków (granulek, saszetek). W Polsce należy jak najszybciej wprowadzić możliwość leczenia nastolatków i dzieci zakażonych HCV terapiami bezinterferonowymi w ramach programu terapeutycznego finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Last Updated: January 21, 2021 [www.hcvguidelines.org](http://www.hcvguidelines.org).

- EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2020; 73: 11170–218.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018 r. w sprawie standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej.
- Mack CL, Gonzales-Perelto RP, Gupta N, et al. NASPGHAN Practice Guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54: 838–55.
- Halota W, Flisiak R, Juszczak J, et al. Recommendations of the Polish Group of Experts for HCV for the treatment of hepatitis C in 2020. Clin Exp Hepatol 2020; 6: 163–9.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

- Smith S, Harmanci H, Hutin Y, et al. Global progress on the elimination of viral hepatitis as a major public health threat: an analysis of WHO Member State responses 2017. JHEP Rep 2019; 1: 81–9.
- Schmelzer J, Dugan E, Blach S, et al. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; 5: 374–92.
- 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 Publ Health 2018; 108: 175–81.
- Malik F, Bailey H, Chan P, et al. Where are the children in national hepatitis C policies? A global review of national strategic plans and guidelines. JHEP Reports 2021; <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100227>.
- The American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America Present HCV Guidance:

## PRACA POGLĄDOWA

# MAFLD – nowe spojrzenie na problem stłuszczeniowej choroby wątroby

## MAFLD – new definition of fatty liver disease

Krzysztof Tomasiewicz

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

**ADRES DO KORESPONDENCJI:** Krzysztof Tomasiewicz, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny, ul. Staszica 16, 20-081 Lublin, e-mail: [krzysztof.tomasiewicz@umlub.pl](mailto:krzysztof.tomasiewicz@umlub.pl)

### STRESZCZENIE

W ubiegłym roku panel międzynarodowych ekspertów zaproponował bardziej kompleksową redefinicję stłuszczeniowej choroby wątroby. W celu zastąpienia powszechnie używanego pojęcia niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD) zaproponowano nowy termin – stłuszczenie wątroby związane z dysfunkcją metaboliczną (MAFLD). Rozpoznanie MAFLD można ustalić w przypadku stłuszczenia wątroby związanego z obecnością co najmniej jednego z następujących trzech kryteriów: 1) występowanie nadwagi lub otyłości [wskaźnik masy ciała u rasy białej (BMI)  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ], 2) obecność cukrzycy typu 2 lub 3) występowanie również u osób z prawidłową masą ciała zaburzeń metabolicznych określonych obecnością co najmniej dwóch z siedmiu kryteriów ryzyka metabolicznego. Dzięki tej zmianie dysfunkcja metaboliczna odgrywa kluczową rolę, podczas gdy alkohol jest uważany tylko za jeden z wielu potencjalnych czynników wpływających na stłuszczenie wątroby lub zaostrzenie choroby. Skoncentrowanie się na kryteriach metabolicznych stosowanych do diagnozowania pacjentów ma zmniejszyć nieporozumienia dotyczące etiologii choroby i stygmatyzację oraz ułatwić zarówno badania przesiewowe pacjentów, zwłaszcza z zaawansowanym problemem, jak i komunikację między lekarzem a pacjentem. To także szansa na wypracowanie nowego podejścia terapeutycznego i zwiększenie zasadności badań klinicznych.

**SŁOWA KLUCZOWE:** stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi, MAFLD, otyłość, cukrzyca typu 2, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby.

### ABSTRACT

Recently more comprehensive redefinition of fatty liver disease has been proposed by the panel of international experts. To replace commonly used non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) new term – fatty liver disease associated with metabolic dysfunction (MAFLD) was suggested. The diagnosis of MAFLD can be entertained in the presence of hepatic steatosis in addition to at least one of the following three criteria: 1) overweight/obesity [body mass index in Caucasians (BMI)  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ], 2) presence of type 2 diabetes mellitus or 3) evidence of metabolic dysregulation defined by the presence of at least two of the seven metabolic at-risk criteria. With this change metabolic dysfunction play a key role, while alcohol is considered only one of the multiple potential factors with the impact on liver steatosis or exacerbating the disease. Focusing on “metabolic” criteria used to diagnose patients is expected to reduce confusion on disease etiology, stigma and facilitate both screening for patients, particularly with advanced problem and patient-physician communication. It is also a chance for developing new therapeutic approach and enhance the legitimacy of clinical trials.

**KEY WORDS:** metabolic dysfunction associated fatty liver diseases, MAFLD, obesity, type 2 diabetes mellitus, NASH.

### WPROWADZENIE

Pojęcie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) od pewnego czasu ewoluowało w świadomości lekarzy od prostego stłuszczenia narządu, najczęściej związanego z otyłością lub nadwagą, do niezwykle groźnej

choroby, która może wystąpić u osób nawet z niskim wskaźnikiem masy ciała (BMI). Może ona przyjmować postać aktywnego zapalenia wątroby (niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, NASH), prowadzić do marskości narządu i zwiększać ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego (HCC). Skala występowania

tej choroby jest olbrzymia i w zależności od regionu geograficznego może dotyczyć nawet ponad połowy społeczeństwa. Według instytucji międzynarodowych oraz towarzystw naukowych jest traktowana jako jedno z największych zagrożeń dla zdrowia publicznego. Według danych z ostatniego badania NHANES (*National Health and Nutrition Survey*) z lat 1999–2012 częstość występowania NAFLD wynosi 30,0% [1]. Wzrasta z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn i Latynosów. Dodatkowo odzwierciedla narastającą epidemię otyłości i cukrzycy. W ostatnich latach wskazuje się jednak na problem stłuszczeniowej choroby wątroby u osób z prawidłową masą ciała (*lean NAFLD*) [2].

Po opracowaniu skutecznych terapii zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) i programów zwalczania tego problemu pod auspicjami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), stłuszczeniowa patologia wątroby stanowi główny czynnik rozwoju marskości wątroby oraz wskazań do przeszczepienia narządu.

W ubiegłym roku w serii artykułów w wiodących czasopismach hepatologicznych zaproponowano zmianę podejścia do diagnozowania i leczenia NAFLD [3–6]. Wiązało się to ze zmianą terminologii i dla pierwotnej postaci stłuszczeniowej choroby wątroby zaproponowano zmianę nazwy na stłuszczeniową chorobę wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi (*metabolic dysfunction associated fatty liver diseases* – MAFLD). Stworzenie tej nazwy i nowej definicji było konsekwencją braku jasnej nomenklatury chorób wątroby, które nie są spowodowane zaburzeniami związanymi z używaniem alkoholu. MAFLD zaproponowano jako bardziej odpowiedni termin do opisu choroby wątroby związanej ze znanymi zaburzeniami metabolicznymi. MAFLD, podobnie jak poprzedni termin NAFLD, reprezentuje wątrobową manifestację zaburzenia wielonarządowego, które jest niejednorodne w jego przyczynach, objawach, przebiegu i wynikach [3, 4].

**TABELA 1.** Czynniki ryzyka, które stanowią kryteria rozpoznania MAFLD u osoby z prawidłową lub niską masą ciała (konieczne współwystępowanie dwóch) [4]

|                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • obwód talii $\geq 102/88$ cm u mężczyzn/kobiet rasy kaukaskiej (lub $\geq 90/80$ cm u mężczyzn/kobiet rasy azjatyckiej)                                                                                              |
| • ciśnienie krwi $\geq 130/85$ mm Hg lub stosowane leczenie farmakologiczne                                                                                                                                            |
| • trójglicerydy w osoczu $\geq 150$ mg/dl ( $\geq 1,70$ mmol/l) lub leczenie farmakologiczne                                                                                                                           |
| • frakcja HDL cholesterolu w osoczu $< 40$ mg/dl ( $< 1,0$ mmol/l) dla mężczyzn i $< 50$ mg/dl ( $< 1,3$ mmol/l) dla kobiet lub leczenie farmakologiczne                                                               |
| • stan przedcukrzycowy [tj. na czczo stężenie glukozy 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) lub stężenie glukozy po 2 godzinach od obciążenia 140–199 mg/dl (7,8–11,0 mmol), lub HbA <sub>1c</sub> 5,7–6,4% (39–47 mmol/mol)] |
| • ocena w modelu homeostazy insulinooporności (HOMA-IR) $\geq 2,5$                                                                                                                                                     |
| • stężenie białka C-reaktywnego o wysokiej czułości (hsCRP) $> 2$ mg/l                                                                                                                                                 |

MAFLD rozpoznaje się u 70–80% chorych na otyłość (diagnozowaną na podstawie kryteriów WHO – BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Nie należy jednak zapominać o pomiarze obwodu talii u osób z wartościami BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>, ponieważ zwiększenie depozytu tłuszczu trzewnego o 1% powoduje wzrost gromadzenia się lipidów w wątrobie o 40%, a zwiększenie depozytu tłuszczu podskórnego o 1% – wzrost gromadzenia się lipidów w wątrobie o 20% [5].

Podobnie wykazano zależność pomiędzy cukrzycą typu 2 (T2DM) i MAFLD, czego dowodem jest fakt, że u ponad 70% pacjentów z T2DM występuje MAFLD. Zależności w tym przypadku są dwukierunkowe. MAFLD jest pierwszym ogniwem patogenezy rozwoju T2DM i dwukrotnie zwiększa ryzyko jej rozwoju [6]. Brak skutecznego leczenia MAFLD utrudnia uzyskanie właściwej kontroli glikemii na czczo za pomocą leków hipoglikemizujących, co znacznie zwiększa ryzyko rozwoju mikronaczyniowych powikłań, takich jak nefropatia, przewlekła choroba nerek (PChN) i retinopatia.

Wspomniane dwa stany kliniczne – nadwaga lub otyłość i T2DM – nie są warunkiem niezbędnym do rozwoju MAFLD. Obecność stłuszczenia wątroby z co najmniej dwoma zaburzeniami ryzyka metabolizmu wymienionymi w tabeli 1 powinno być kryterium pozwalającym na rozpoznanie MAFLD u osób bez nadwagi lub otyłości. Osoby szczupłe nie są chronione przed rozwojem MAFLD. Badania wskazują, że 6–20% pacjentów z MAFLD nie ma ani nadwagi, ani otyłości. Przebieg choroby u pacjentów z BMI  $< 23$  kg/m<sup>2</sup> nie różni się istotnie od tej u pacjentów z BMI  $> 25$  kg/m<sup>2</sup> [4]. Należy zauważyć, że niektórzy autorzy wskazują na ryzyko gorszego przebiegu i dużo trudniejszej interwencji terapeutycznej u osób z prawidłową masą ciała [7, 8].

Nowe podejście do stłuszczeniowej choroby wątroby uwzględnia również znaczenie zdrowia metabolicznego dla funkcjonowania całego organizmu. Wykazano na przykład, że niezależnie od BMI u osób z zaburzeniami metabolicznymi występuje większe ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych niż u osób zdrowych metabolicznie [9]. MAFLD jest traktowane jako niezależny czynnik rozwoju chorób układu krążenia bez względu na masę ciała. Jest to skutek nagromadzenia się tłuszczu ektopowego w układzie trzewnym. U chorych z MAFLD zwiększone ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest nie tylko konsekwencją progresji miażdżycy i choroby wieńcowej, lecz także kardiomiopatii i zaburzeń rytmu serca. MAFLD powoduje rozwój insulinooporności wątrobowej, zwiększoną wątrobową syntezę glukozy i lipidów (hipertriglicerydemia i zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu), nasilenie stresu oksydacyjnego, zwiększoną krzepliwość krwi i upośledzoną fibrynolizę. Mechanizmy te łącznie z układowym stanem zapal-

nym spowodowanym nadmiarem tkanki tłuszczowej trzewnej i jej dysfunkcją hormonalną (m.in. zwiększone stężenie leptyny i obniżone adiponektyny) przyczyniają się do zaburzenia funkcji śródbłonka, rozwoju i progresji miażdżycy, a także zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego [10].

Zaproponowane kryteria rozpoznania pozwalają uchwycić znacznie szersze spektrum fenotypowe pacjentów – od chorych z prawidłową masą ciała i zaburzeniami metabolicznymi do metabolicznie niezdrowych pacjentów z otyłością.

Oczywiście MAFLD to także, a może przede wszystkim, choroba wątroby. U około 1/3 osób z MAFLD dochodzi do postępu schorzenia i rozwoju NASH. Obecność stanu zapalnego zwiększa ryzyko progresji do marskości wątroby oraz HCC [11, 12]. Zmiany w wątrobie na zasadzie sprzężenia zwrotnego zwiększają ryzyko rozwoju T2DM i zaburzeń lipidowych lub pogorszą kontrolę już istniejących zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej [13, 14].

## PROPOZYCJA REZYGNACJI Z TERMINU „MARSKOŚĆ KRYPTOGENNA”

Pacjenci z marskością wątroby, z niskim lub niewykrywalnym stłuszczeniem, którzy spełniają proponowane kryteria diagnostyczne MAFLD, powinni być brani pod uwagę jako chorujący na marskość wątroby związanej z MAFLD. Należy unikać określenia „kryptogenna marskość wątroby” w tej grupie pacjentów. Proponowane kryteria diagnostyczne marskości wątroby związanej z MAFLD to pacjenci z marskością wątroby bez typowych objawów histologicznych sugerujących stłuszczeniowe zapalenie wątroby, którzy spełniają następujące kryteria: przebyte lub obecne dowody na metaboliczne czynniki ryzyka, które spełniają kryteria diagnozy MAFLD, jak opisano powyżej, z co najmniej jednym z poniższych: a) dokumentacja MAFLD z poprzedniej biopsji wątroby, b) dokumentacja historyczna stłuszczenia w obrazowaniu wątroby [15, 16]. Należy zwłaszcza wziąć pod uwagę historię spożycia alkoholu w przeszłości, ponieważ pacjenci mogą mieć podwójną etiologię z zaburzeniami związanymi z używaniem alkoholu.

## PROPOZYCJA REZYGNACJI Z TERMINU „WTÓRNE STŁUSZCZENIE WĄTROBY”

Ostatnio sugeruje się również, aby unikać terminów „pierwotne” i „wtórne” stłuszczenie wątroby, ponieważ wszystkie procesy patologiczne są wtórne. Zastosowanie określenia „alternatywnych przyczyn” stłuszczenia wątroby wydaje się w związku z tym uzasadnione. Należą do nich przyczyny, takie jak stosowanie leków

(glikokortykosteroidy, kwas walproinowy, tamoksyfen, metotreksat i amiodaron), choroba trzewna, głodzenie, wyłączone żywienie pozajelitowe, utrata masy ciała w przebiegu rozległych zabiegów chirurgicznych lub zaburzenia metabolizmu lipidów (abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia, rodzinna hiperlipidemia złożona, lipodystrofia, zespół Webera-Christiana, choroba spichrzeniowa glikogenu, choroba Wilsona). Mogą one być związane z dysfunkcją metaboliczną (MAFLD) lub występować razem z innymi czynnikami wyzwalającymi rzadziej występujące postaci stłuszczeniowej choroby wątroby [3].

## DIAGNOZOWANIE MAFLD

Wczesna diagnostyka MAFLD na podstawie USG oraz oznaczenia aktywności enzymów wątrobowych (ALT, AST) ma kluczowe znaczenie. Powszechna dostępność tych metod, również dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, pozwala na ustalenie wskazań do diagnostyki szczegółowej i równowagi wszelkie niedoskonałości wymienionych badań [17, 18]. Choć prawidłowa aktywność enzymów wątrobowych nie wyklucza rozpoznania MAFLD, jednak nawet nieznacznie zwiększona aktywność aminotransferaz, która nie zmniejsza się po zmianie nawyków żywieniowych i uzyskaniu redukcji masy ciała, może wskazywać na aktywny proces zapalny i/lub bardziej zaawansowany stopień MAFLD. W rozpoznawaniu stopnia zaawansowania patologii wątroby konieczna jest ocena włóknienia [3, 4]. Biopsję wątroby należy zarezerwować dla sytuacji, w których może być korzystne wykluczenie innych postaci chorób tego narządu lub dalsze scharakteryzowanie procesu chorobowego, na przykład obecność NASH lub zmian naczyniowych.

W celu oceny stopnia włóknienia na szeroką skalę należy stosować kalkulatory, takie jak NFS (NAFLD *fibrosis score*) – konieczne dane to: wiek, wartości BMI, stężenia ALT, AST, albumin i poziom płytek krwi; FIB-4 (*Fibrosis-4*) – konieczne dane to: wiek pacjenta, stężenia ALT, AST i poziom płytek krwi, lub APRI (*AST to Platelet Ratio Index*) – konieczne dane to: stężenie AST i poziom płytek krwi [19]. Bardzo przydatna jest również elastografia (np. przy zastosowaniu urządzenia Fibroscan), zwłaszcza z opcją CAP (*Controlled Attenuation Parameter*) [3, 4]. Ocena ta odgrywa zasadniczą rolę przy podejmowaniu decyzji o dalszym postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym. Jeżeli badania wskazują na obecność włóknienia wątroby, pacjent powinien być skierowany do opieki specjalistycznej.

Wraz ze zwiększeniem zainteresowania NAFLD pojawiły się sugestie powszechnych badań przesiewowych w tym kierunku. Wydaje się jednak, że takie postępowanie nie jest kosztoskuteczne. W przypadku

zmodyfikowanej definicji stłuszczeniowej choroby wątroby (MAFLD) stanowisko ekspertów jest podobne. Bezwzględnie należy zachować czujność oraz dokonać wstępnej oceny stopnia zaawansowania choroby u osób z T2DM oraz chorobami serca, a z uwagi na postęp patologii wątroby każdorazowo w przypadku podejrzenia NASH oraz zaawansowanej choroby wątroby [3, 4]. Dążenie do potwierdzenia NASH będzie miało szczególne znaczenie po wprowadzeniu terapii celowanych, co wydaje się niestety perspektywą dość odległą pomimo prowadzenia wielu badań klinicznych z cząsteczkami prezentującymi różne koncepcje lecznicze.

Kolejnym wyzwaniem jest diagnostyka różnicowa. Do najczęstszych przyczyn stłuszczenia wątroby należą: nadużywanie alkoholu, zakażenie HCV, leki (zwłaszcza glikokortykosteroidy, tetracykliny, estrogeny), żywienie pozajelitowe, choroba Wilsona, niedożywienie. Ponadto diagnostyka różnicowa obejmuje: hemochromatozę, autoimmunologiczne choroby wątroby, niedobór  $\alpha$ 1-antytrypsyny. Zawsze należy uwzględnić możliwość współwystępowania MAFLD z innymi jednostkami chorobowymi. Szeroka diagnostyka różnicowa ma szczególne znaczenie w przypadku obecności zaawansowanego włóknienia wątroby.

## LECZENIE

W związku z ogólnoustrojowymi problemami zdrowotnymi towarzyszącymi MAFLD należy koniecznie uwzględnić wielokierunkowe postępowanie, prowadzone przez różnych specjalistów. Ze względu na omówioną powyżej wzajemną zależność choroby wątroby oraz chorób układu krążenia i zaburzeń metabolicznych, skupienie się jedynie na jednym aspekcie MAFLD jest błędem.

Stłuszczenie wątroby, któremu nie towarzyszy stan zapalny, również wymaga postępowania terapeutycznego z uwagi na możliwość progresji choroby, a nawet ryzyka zwiększonej częstości występowania chorób nowotworowych, w tym pierwotnego HCC, również u osób bez marskości wątroby.

Skuteczne leczenie otyłości z zastosowaniem wszystkich metod dobranych indywidualnie do potrzeb pacjenta (zmiana nawyków żywieniowych, zwiększenie aktywności fizycznej, psychoterapia, farmakoterapia i leczenie operacyjne) powinno być priorytetem u wszystkich chorych z rozpoznaniem MAFLD. Redukcja masy ciała powyżej 5% początkowej wartości zmniejsza nasilenie stłuszczenia wątroby. Zalecana redukcja masy ciała dla uzyskania zmniejszenia nasilenia stanu zapalnego, uszkodzenia hepatocytów oraz ryzyka włóknienia zależy od stopnia zaawansowania otyłości i wynosi 10–40% początkowej masy

ciała [20]. Poza zmniejszeniem energetyczności spożywanych posiłków należy zalecać ograniczenie spożycia węglowodanów prostych, w tym fruktozy i tłuszczów nasyconych, oraz zwiększenie spożycia błonnika pokarmowego i kwasów tłuszczowych omega-3 (ryby i oleje rybne). Nie powinno się stosować diet bogato-tłuszczowych i wysokobiałkowych (diety ketogenne), ponieważ przyczyniają się one do nasilenia zmian w wątrobie. Redukcja masy ciała nie może być szybsza niż 0,5 kg tygodniowo, ponieważ zbyt szybka powoduje nasilenie zmian w wątrobie. Należy również stosować adekwatne leczenie farmakologiczne, jeżeli u chorego występują zaburzenia gospodarek węglowodanowej i lipidowej [21].

Leczenie farmakologiczne ukierunkowane na poprawę funkcji wątroby i wyrównanie zaburzeń metabolicznych spowodowanych MAFLD powinno uwzględniać leki o działaniu antyoksydacyjnym, antyapoptotycznym, redukującym włóknienie i normalizującym metabolizm hepatocytów. Leki dostępne w Polsce, które spełniają te kryteria, to witamina E i kwas ursodeoksycholowy (UDCA) [22]. Witamina E stosowana w dużych dawkach (800 IU/dobę) powoduje normalizację aktywności aminotransferaz, zmniejszenie nasilenia stłuszczenia i zapalenia wątroby [23, 24]. Ze względu jednak na zwiększone ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego i rozwoju raka prostaty u mężczyzn powyżej 50. roku życia przed zastosowaniem dużych dawek witaminy E należy zawsze ocenić potencjalne korzyści i ryzyko.

Większość badań i rekomendacji ekspertów zaleca stosowanie UDCA w dawce 10–15 mg/kg m.c./dobę. Wykazano, że stosowanie tego leku powoduje normalizację aktywności aminotransferaz. Ponadto w czasie 12-miesięcznej obserwacji stwierdzono zmniejszenie markerów włóknienia, zwłaszcza u chorych z wczesnymi stadiami włóknienia (F1–F2), a u chorych z rozpoznaniem T2DM dodatkowo wystąpiła poprawa parametrów gospodarki węglowodanowej (glikemii, insulinooporności i  $HbA_{1c}$ ) [22].

Można stosować terapię skojarzoną UDCA z witaminą E. Wskazaniem do kontynuacji leczenia jest uzyskanie normalizacji aktywności aminotransferaz.

## PODSUMOWANIE

Zmiana akronimu z NAFLD na MAFLD wydaje się rozsądna ze względu na znaczne korzyści, które przyniesie pacjentom, oraz zagrożenia w zakresie świadomości społecznej, a także klinicystom w ich codziennej pracy. Konsensus międzynarodowych ekspertów to zaledwie początek procesu przekształcania i wdrażania terminologii „MAFLD”. Potrzebna jest większa liczba badań i danych dotyczących zastosowania i przydat-



ności klinicznej nowego spojrzenia na problem stłuszczeniowej choroby wątroby związanej z zaburzeniami metabolicznymi [25]. Konsekwencje tej zmiany mogą być naprawdę doniosłe, a do najbardziej oczekiwanych należą lepsza identyfikacja problemu, zmiana podejścia lekarzy praktyków oraz nowe możliwości terapeutyczne.

## KONFLIKT INTERESÓW

Krzysztof Tomasiewicz: doradztwo i wykłady: AbbVie, Gilead, Janssen, Promed; granty badawcze: AbbVie, Gilead.

## PIŚMIENNICTWO

1. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 38-45.
2. Wattacheril J, Sanyal AJ. Lean NAFLD: an underrecognized outlier. *Curr Hepatol Rep* 2016; 15: 134-9.
3. Eslam M, Sanyal AJ, George JA; an International Consensus Panel. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020, doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>.
4. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73: 202-9.
5. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, et al. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver Int* 2020; 40: 1254-61.
6. Tilg H, Effenberger M. From NAFLD to MAFLD: when pathophysiology succeeds. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 387-8.
7. Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: a long-term follow-up study. *Hepatology Communications* 2018; 2: 48-57.
8. 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.
9. Targher G, Day CP, Bonora E, et al. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1341-50.
10. Zeb I, Li D, Budoff MJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and incident cardiac events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1965-6.
11. Corte CD, Ferrari F, Villani A, et al. Epidemiology and natural history of NAFLD. *J Med Biochem* 2015; 34: 13-7.
12. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, et al. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 411-28.
13. Donnellan E, Cotter TG, Wazni OM, et al. Impact of nonalcoholic fatty liver disease on arrhythmia recurrence following atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol* 2020; 6: 1278-87.
14. Huang SC, Su HJ, Kao JH, et al. Clinical and histologic features of patients with biopsy-proven metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Gut Liver* 2021; 15: 451-8.
15. Thuluvath PJ, Kantsevov S, Thuluvath AJ, et al. Is cryptogenic cirrhosis different from NASH cirrhosis? *J Hepatol* 2018; 68: 519-25.
16. Caldwell S, Marchesini G. Cryptogenic vs. NASH-cirrhosis: the rose exists well before its name. *J Hepatol* 2018; 68: 391-2.
17. Wong VW, Chalasani N. Not routine screening, but vigilance for chronic liver disease in patients with type 2 diabetes. *J Hepatol* 2016; 64: 1211-3.
18. Corey KE, Klebanoff MJ, Tramontano AC, et al. Screening for nonalcoholic steatohepatitis in individuals with type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 2108-17.
19. Bedossa P; FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 60: 565-75.
20. Sung KC, Ryu S, Lee JY, et al. Effect of exercise on the development of new fatty liver and the resolution of existing fatty liver. *J Hepatol* 2016; 65: 791-7.
21. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, et al. Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract* 2016; 22 (Suppl 3): 1-203.
22. Ratz V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011; 54: 1011-9.
23. Xu R, Tao A, Zhang S, et al. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 3924-34.
24. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015; 61: 1547-54.
25. Kang SH, Cho Y, Jeong SW, et al.; Korean NAFLD Study Group. From nonalcoholic fatty liver disease to metabolic-associated fatty liver disease: big wave or ripple? *Clin Mol Hepatol* 2021; 27: 257-69.

## PRACA POGLĄDOWA

# Zakrzepica żyły wrotnej u chorych kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby

Beata Łągiewska, Marek Pacholczyk

## STRESZCZENIE

Zakrzepica żyły wrotnej (PVT), przebiegająca z częściowym lub całkowitym zamknięciem światła żyły wrotnej jest skutkiem zaawansowanej przewlekłej choroby wątroby. Niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju tego powikłania są: płeć męska, otyłość, cukrzyca, zespoły metaboliczne, niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NASH), autoimmunologiczne choroby wątroby, rak wątrobowokomórkowy oraz zastosowanie wcześniej wrotno-systemowego shuntu – TIPS [1, 2]. Analiza bazy UNOS dotycząca blisko 66 tysięcy chorych poddanych leczeniu przeszczepieniem wątroby wykazała występowanie tego powikłania u 6,5% biorców przed operacją [1]. Prawdopodobieństwo rozwoju PVT u chorych umieszczonych na liście oczekujących, u których pierwotnie jej nie stwierdzono, wynosi w ciągu roku oczekiwania 7,4–8,4% [2]. Około 50% przypadków częściowej bądź całkowitej PVT wykrywane jest dopiero podczas operacji przeszczepienia wątroby [3, 4]. Patofizjologiczny mechanizm tworzenia się zakrzepu w żyłę wrotną jest złożony i obejmuje zwiększone całkowite ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej (WR = 1,7) jako wynik zmniejszonej syntezy zarówno pro-, jak i antykoagulacyjnych czynników [5]. Zaburzonemu balansowi krzepnięcia i hemolizy towarzyszą uszkodzenie błon wewnętrznych żył układu wrotnego spowodowany wysokim ciśnieniem (nadciśnienie wrotne), zwiększony opór naczyniowy przepływu spowodowany przebudową marską, zwiększone stężenie krążących estrogenów wskutek niedomogi funkcji wątroby, zmniejszona mobilność chorych i osłabienie (zaniki mięśniowe) [5]. Rozwój zakrzepicy wrotnej prowadzi do postępującego pogorszenia funkcji wątroby, zwiększonej umieralności (17% u chorych z całkowitą PVT) i zwiększenia liczby chorych zdejmowanych z listy oczekujących na przeszczepienie, choć tu poglądy i dane na ten temat nie są jednoznaczne [2, 6, 7]. Zakrzepica żyły wrotnej stanowi znaczne techniczne utrudnienie dla operatora i wiąże się z dwukrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia ponownej zakrzepicy po przeszczepieniu [1, 3]. Dodatkowo PVT stanowi niezależny czynnik ryzyka utraty graftu w wyniku zakrzepicy tętnicy wątrobowej (HAT) [8]. Dodatkowo retrospektywna analiza bazy OPTN (*Organ Procurement and Transplantation Network*) przeprowadzona przez Ghabrila i wsp. wykazała istotnie wyższe ryzyko 90-dniowej śmiertelności (WR = 1,7) i utraty graftu (WR = 1,7) [7]. Niezależnie od wartości wskaźnika MELD, 1-roczone ryzyko zgonu u biorcy z PVT jest wyższe o 50% w stosunku do chorych bez zakrzepicy [9].

## WSTĘP

Nienowotworowa PVT jest obecna u 5–26% biorców w chwili rozpoczęcia zabiegu przeszczepienia wątroby. Duża rozpiętość definiowanej częstości u różnych autorów wynika między innymi z faktu, że nadal w wielu ośrodkach transplantacyjnych rozległa PVT traktowana jest jako bezwzględne bądź względne przeciwwskazanie do przeszczepienia wątroby [10, 11]. Za rozległą zakrzepicę układu wrotnego uznaje się przypadki IV stopnia zakrzepicy wg Yardela (tab. 1) oraz III i IV stopnia wg Jamiesona i Charco (tab. 2). Częstość występowania rozległej PVT wynosi 0–2,2% chorych zakwalifikowanych do przeszczepienia wątroby. O pierwszym udanym przeszczepieniu wątroby u biorcy z PVT donosili w raporcie Shaw i wsp. już w 1985 roku. Wykonano wówczas wycięcie niedrożnej żyły wrotnej, którą zastąpiono przeszczepem naczyniowym od zmarłego dawcy. Większość wyników badań i przeglądów piśmiennictwa publikowanych po 2000 roku

TABELA 1. Klasyfikacja zakrzepicy żyły wrotnej według Yardela i wsp.

|                    |                                                                                                  |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Stopień I</b>   | obejmuje < 50% światła bez minimalnego zwężenia lub z minimalnym zwężeniem żyły krezkowej górnej |
| <b>Stopień II</b>  | zwężenie żyły wrotnej > 50% światła do całkowitej niedrożności                                   |
| <b>Stopień III</b> | całkowita niedrożność pnia żyły wrotnej i początkowego odcinka (splotu) żyły krezkowej górnej    |
| <b>Stopień IV</b>  | całkowita niedrożność pnia żyły wrotnej i żyły krezkowej górnej                                  |

TABELA 2. Klasyfikacja zakrzepicy żyły wrotnej (PVT) według Jamiesona i Charco

|                    |                                                                                                        |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Stopień I</b>   | zakrzepica pnia żyły wrotnej (częściowa lub całkowita)                                                 |
| <b>Stopień II</b>  | zakrzepica PVT i początkowego odcinka żyły krezkowej górnej, ale z zachowaną drożnością spływu żylnego |
| <b>Stopień III</b> | rozszkana zakrzepica łożyska wrotnego z poszerzonymi żyłami krążenia obocznego                         |
| <b>Stopień IV</b>  | rozszkana zakrzepica łożyska wrotnego z drobnymi żyłami krążenia obocznego                             |

sugeruje zbliżone przeżycie biorców w grupie z PVT i bez niej. Niestety większość z tych doniesień nie precyzuje i nie uzależnia wyników od stopnia lub rozległości zakrzepicy. Wydaje się zrozumiałe, że większość publikacji dotyczy leczenia zakończonego sukcesem, co wpływa znacząco na cytowane wyniki. Nowsze doniesienia, takie jak metaanaliza opublikowana przez Zanetto i wsp. [12] przed 3 laty, wykazały, że śmiertelność potransplantacyjna u chorych z zakrzepicą IV stopnia wg Yardela była istotnie wyższa i wynosiła 27%. Jednoroczna śmiertelność była również wyższa i wynosiła w zależności od rozległości choroby 42% u chorych z rozległą zakrzepicą w porównaniu z 22% u chorych z częściową zakrzepicą. Czynnikiem, który decydował o niskiej śmiertelności i dobrych wynikach, okazała się możliwość wykonania klasycznego zespolenia wrotno-wrotnego (*koniec do końca*) po przywróceniu drożności żyły w wyniku trombektomii.

## POSTĘPOWANIE W ZAKRZEPICY ŻYŁY WROTNEJ

Strategia postępowania z chorymi kwalifikowanymi do przeszczepienia wątroby w przypadku stwierdzenia PVT obejmuje zarówno leczenie chorych w okresie przed ich wprowadzeniem i po wprowadzeniu na listę oczekujących, jak i śródoperacyjne techniki postępowania umożliwiające właściwy napływ krwi wrotnej do przeszczepu (fizjologiczne unaczynienie) lub krwi systemowej (niefizjologiczne unaczynienie). Definicję napływu fizjologicznego i niefizjologicznego podali Hibi i wsp. [13]. Za napływ niefizjologiczny uznano te rekonstrukcje napływu do wątroby, w których nie było możliwe wykonanie zespolenia wrotno-wrotnego, natomiast za niefizjologiczne zespolenie – napływ uzyskany drogą zespolen nerkowo-wrotnych (RPA), cavo-wrotnych i poprzez arterializację żyły wrotnej. Optymalną metodą zapewnienia napływu krwi do wątroby jest metoda fizjologiczna, ponieważ zapewnia nie tylko właściwą objętość napływu, lecz także odbarcza nadciśnienie wrotne. Ponadto redukuje ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, pooperacyjnego uporczywego wodobrzusza i poprawia funkcję przeszczepionej wątroby. Określenie *nieanatomiczne zespolenie wrotne* oznacza zastosowanie wszczepianych pomostów naczyniowych z żył biorcy (np. żyła szyjna wewnętrzna), żył zmarłego dawcy (żyła biodrowa), naczyń przechowywanych w niskich temperaturach lub materiałów protetycznych (PTFE).

## PRZEDOPERACYJNE LECZENIE ZAKRZEPICY ŻYŁY WROTNEJ

Metodą postępowania u chorych z nowo wykrytą lub postępującą PVT jest włączenie leczenia przeciw-

zakrzepowego. U takich chorych stosowane są w terapii antagoniści witaminy K i drobnocząsteczkowe heparyny. Wczesne zastosowanie leczenia przeciwzakrzepowego daje 40–70-procentową szansę udrożnienia i całkowitej rekanalizacji żyły wrotnej [3]. Niestety ryzyko nawrotu zakrzepicy po przerwaniu terapii jest wysokie i wynosi 38% [14]. Ze względu na konieczność leczenia chorych z marskością i/lub niewydolnością wątroby monitorowanie antagonistów witaminy K jest trudne. Pomimo samoistnego ryzyka krwawienia związanego z chorobą wątroby nie wykazano zwiększonego ryzyka krwawień u chorych z marskością, większego niż u chorych leczonych tymi lekami bez marskości [15].

Zastosowanie wewnątrzwątrobowego shuntu TIPS, które może być niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zakrzepicy, stanowi postępowanie mające na celu przywrócenie drożności żyły wrotnej [3]. Prowadzone są próby wykorzystania dostępu przezskórnego lub przezskórnego w celu wykonania trombektomii i wenoplastyki żyły wrotnej [16]. U 98% chorych uzyskiwano udrożnienie żyły wrotnej i przywrócenie przepływu w ciągu miesiąca po zabiegu, a u 89% drożność utrzymywała się do piątego roku po trombektomii z wenoplastyką. Za przeciwwskazanie do tego typu zabiegu uznawano wysoką wartość wskaźnika MELD, stężenie bilirubiny całkowitej powyżej 4 mg% oraz epizody encefalopatii wątrobowej. Nie ma jednoznacznych dowodów, że włączenie leczenia przeciwzakrzepowego u chorych po zastosowaniu TIPS ma znaczenie dla utrzymania drożności tego połączenia wrotno-systemowego [3, 16].

## ŚRÓDOPERACYJNE REKONSTRUKCJE NAPŁYWU WROTNEGO

Okolo 50% przypadków PVT rozpoznawanych jest dopiero śródoperacyjnie w trakcie przeszczepienia wątroby [3, 4]. Wybór zastosowanej wówczas metody odtworzenia napływu krwi wrotnej do przeszczepianej wątroby nie jest poprzedzony szczegółową analizą obrazów angiograficznych i anatomii chorego, a raczej doraźnie wybranym wariantem rekonstrukcji. Standardową techniką przywracającą fizjologiczny napływ krwi z układu wrotnego do wątroby jest trombektomia z wywinięciem żyły wrotnej. Zastosowanie tej metody możliwe jest w relatywnie wczesnym etapie zakrzepicy, kiedy przebudowa skrzepliny z silnym przystawaniem skrzepliny do ściany naczynia nie miała jeszcze miejsca. W przypadku trudności w oddzielaniu skrzepliny od ściany żyły wrotnej niezbędne bywa oddzielenie jej wraz z nabłonkiem wewnętrznym (*intima*) żyły wrotnej. Taki zabieg nazywa się trombendwenektomią [17]. Każdorazowo zabieg trombektomii powinien być zakończony wypłukaniem resztek skrzepliny krwią

(FLUSH) i wypełnieniem żyły heparynizowaną solą fizjologiczną do czasu zespolenia z żyłą dawcy.

Trombektomia nie jest możliwa w każdym przypadku, zwłaszcza gdy dochodzi do tzw. przekształcenia jamistego żyły wrotnej – zwłóknienie samej żyły z pojawieniem się licznych drobnych naczyń krążenia obocznego w więzadle wątrobowo-dwunastniczym oraz rozległej, złożonej PVT (stopień III i IV w klasyfikacji wg Yerdela, Jamiesona i Charco). Ten stopień oznacza całkowite zamknięcie nie tylko pnia żyły wrotnej, lecz także spływu i końcowego odcinka żyły krezkowej górnej i śledzionowej. W takiej sytuacji możliwe jest tylko zastosowanie fizjologicznych i niefizjologicznych rekonstrukcji.

## FIZJOLOGICZNE REKONSTRUKCJE NAPŁYWY WROTNEGO

Częstość pojawiania się spontanicznych shuntów oraz dużych naczyń krążenia obocznego, umożliwiających zespolenie żyły wrotnej dawcy szacuje się na 20–40% [18, 19]. Naczyniami wykorzystywanymi do zespolenia żyły wrotnej dawcy mogą być duże naczynia krążenia obocznego, głównie lewa żyła żołądkowa (wieńcowa), przyprzewodowa (jedno dominujące naczynie w więzadle wątrobowo-dwunastniczym) oraz rzadko żyła krętniczko-kątnicza, prawa żyła okrężnicza górna i żyła żołądkowo-sięciowa. Częstość pojawiania się tych naczyń poszerzonych w różnym stopniu wynosi od 2% do 70% (lewa żołądkowa) i od 23% do 94% (żyła okołoprzewodowa), jednak częstość poszerzenia w stopniu, który umożliwia zastosowanie tych naczyń do zespolenia (adekwatny kaliber), nie jest znana. W przypadku zachowanej drożności żyły krezkowej górnej przeszczep pomostowy pomiędzy tą żyłą a żyłą wrotną dawcy jest nieanatomiczną opcją rekonstrukcji.

Zespolenie lewej żyły żołądkowej (wieńcowej) z żyłą wrotną dawcy opisali po raz pierwszy Czerniak i wsp. [20]. Pomiędzy 1990 a 2018 rokiem zgłoszono łącznie 37 takich zespolień; wszystkie to opisy pojedynczych przypadków. W naszej klinice również wykonano takie zespolenie z powodzeniem, a chory jest ponad 10 lat po przeszczepieniu w dobrej formie. Znane są losy 24 spośród tych chorych. Przeżycie w tej grupie wyniosło 92% (22/24).

Duże naczynie żyłne krążenia obocznego przy przewodzie żółciowym wykorzystywane do zespolenia z żyłą wrotną dawcy opisali pierwsi Hiatt i wsp. [21]. Zespolenie wykonywane jest sposobem *koniec do końca*. W latach 1986–2017 łącznie raportowano 11 takich rekonstrukcji [22, 23]. Nie stwierdzono okołooperacyjnych powikłań. Przeżycie greftu i chorego różnej długości uzyskano u 90% chorych.

U chorych z rozległą zakrzepicą wrotną oraz spontanicznymi połączeniami wrotno-systemowymi, zwłaszcza z połączeniem splenorenalnym, wskazane jest wykonanie rekonstrukcji napływu wrotnego metodą zespolenia nerkowo-wrotnego. Zespolenie wykonywane jest sposobem *koniec do końca* pomiędzy odciętą od żyły głównej lewą żyłą nerkową a żyłą wrotną dawcy. Oba te naczynia mają sprzyjającą zespoleniu oś długą naczynia. W latach 1997–2017 zgłoszono łącznie wykonanie 57 takich rekonstrukcji. Zespoleniu tych żył mogą towarzyszyć powikłania, takie jak krwawienie z żyłaków przełyku, ostra niewydolność lub pogorszenie funkcji nerek i PVT greftu (odpowiednio 7%, 20% i 6%). Pooperacyjna śmiertelność wyniosła 16%, a przeżycie biorców 81% (różnej długości). Takie zespolenie jest przynajmniej w części zespoleniem fizjologicznym ze względu na odbarczanie nadciśnienia wrotnego za pośrednictwem połączeń śledzionowo-nerkowych.

Niska śmiertelność odnotowywana w przypadku zespolenia żyły żołądkowej lewej czy żyły (żyłaka) przyprzewodowej, a także zespolenia nerkowo-wrotnego może wynikać z niechęci do publikowania porażek, a jedynie zgłaszania przypadków zakończonych sukcesem [10].

Możliwe są jeszcze inne sporadyczne połączenia i rekonstrukcje fizjologiczne, takie jak zespolenie wrotno-nerkowe *bok do boku*, a następnie nerkowo-wrotne *koniec do końca*. Są to jednak kazuistyczne rozwiązania.

## NIEFIZJOLOGICZNE REKONSTRUKCJE NAPŁYWU KRWI DO ŻYŁY WROTNEJ

Ten typ rekonstrukcji stosowany jest w przypadku rozległej zakrzepicy układu wrotnego biorcy, u którego nie ma rozbudowanych naczyń krążenia wrotnego i/lub spontanicznych bądź chirurgicznych połączeń wrotno-systemowych. Opisano trzy typy zespolenia: wrotno-cavalne (*cavo-portal hemitransposition*), nerkowo-wrotne (bez śledzionowo-nerkowego połączenia) i arterializację żyły wrotnej dawcy.

Po raz pierwszy Tzakis i wsp. opisali zespolenie żyły głównej dolnej z żyłą wrotną dawcy w 1998 roku [24]. Przedstawiono łącznie 86 przypadków wykonania takiego zespolenia u dorosłego biorcy. Zespolenie wykonywano metodą *koniec do końca* (68%) lub *koniec do boku* (32%) z przewiązaniem dosercowego odcinka żyły głównej dolnej. U 16% chorych wystąpiła PVT przeszczepu, a u 11% zakrzepica żyły krezkowej i głównej dolnej. Dodatkowo u 30–50% chorych po zespoleniu żyły głównej z wrotną obserwowano krwawienie śródbrzusze. Chorzy wymagali powtarzanych zabiegów obliteracji żyłaków przełyku, laparotomii w celu opóźnienia krwawienia, splenektomii i odnaczyniania

żołądka [25, 26]. Większość biorców miała uporczywe wodobrzusze, a 15% biorców zmarło w okresie okołooperacyjnym. Przeżycie pacjentów wyniosło 63%.

Zespolenie nerkowo-wrotne, opisane wcześniej przy metodach fizjologicznych (obecnie połączenie śledzionowo-nerkowe), umożliwia dostateczną podaż krwi dla napływu wrotnego i nie powoduje powikłań typowych dla zespolenia żyły głównej z wrotną, takich jak obrzęki dolnej połowy ciała, zatorowość płucna, zakrzepica żył kończyn dolnych. Pozwala przynajmniej na hipotetyczną możliwość wytworzenia się odbarczających nadciśnienie wrotne połączeń układu wrotnego z żyłą nerkową [27, 28].

Arterializacja żyły wrotnej dawcy jest ratunkową metodą zapewnienia napływu krwi do żyły wrotnej dawcy w całkowitej rozległej zakrzepicy wrotnej biorcy. Opisano nieliczne przypadki zastosowania tej metody [29, 30].

Wszystkie przedstawione powyżej rekonstrukcje napływu krwi do żyły wrotnej przeszczepu wymagają zastosowania przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego w okresie pooperacyjnym oraz regularnej kontroli dopplerowskiej przepływu.

## PODSUMOWANIE

Zakrzepica układu wrotnego, zwłaszcza rozległa, nadal stanowi wyzwanie chirurgiczne i jest traktowana jako względne przeciwwskazanie do przeszczepienia wątroby w wielu ośrodkach transplantacyjnych [31]. Wyniki zabiegów rekonstrukcyjnych są niepewne, a zabieg stanowi istotne zagrożenie życia i wystąpienia powikłań pooperacyjnych. Uzyskiwane 1-roczone i 5-letnie przeżycia nakazują ostrożne kwalifikowanie chorych z potwierdzoną rozległą zakrzepicą i przekształceniem jamistym żyły wrotnej. Stosowane w innych wskazaniach do przeszczepienia wątroby ograniczenia (np. kryteria mediolańskie w HCC) w akceptowaniu chorych z niskimi szansami na 5-letnie przeżycie jest powszechnie akceptowane. Podobne racjonalizowanie wskazań powinno być stosowane w przypadku rozległej zakrzepicy układu wrotnego.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Bezinower D, Iskandarani K, Chinchilli V, et al. Autoimmune conditions are associated with perioperative thrombotic complications in liver transplant recipients: a UNOS database analysis. *BMC Anesthesiol* 2016; 16: 26.
2. Montenovo M, Rahnama-Azar A, Reyes J, Perkins J. Clinical impact and risk factors of portal vein thrombosis for patients on waiting list for liver transplant. *Exp Clin Transplant* 201; DOI: 10.6002/ect.2016.0277.
3. Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol* 2012; 57: 203-12.
4. Dumortier J, Czyglik O, Poncet G, et al. Eversion thrombectomy for portal vein thrombosis during liver transplantation. *Am J Transplant* 2002; 2: 934-8.
5. Søgaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbaek H, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 96-101.
6. Berry K, Taylor J, Liou IW, Ioannou GN. Portal vein thrombosis is not associated with increased mortality among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 585-93.
7. Ghabril M, Agarwal S, Lacerda M, et al. Portal vein thrombosis is a risk factor for poor early outcomes after liver transplantation: analysis of risk factors and outcomes for portal vein thrombosis in waitlisted patients. *Transplantation* 2016; 100: 126-33.
8. Stine JG, Pelletier SJ, Schmitt TM, et al. Pre-transplant portal vein thrombosis is an independent risk factor for graft loss due to hepatic artery thrombosis in liver transplant recipients. *HPB* 2016; 18: 279-86.
9. Englesbe MJ, Schaubel DE, Cai S, et al. Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. *Liver Transpl* 2010; 16: 999-1005.
10. Bhangui P, Lim C, Levesque E, et al. Novel classification of non-malignant portal vein thrombosis: a guide to surgical decision-making during liver transplantation. *J Hepatol* 2019; 71: 1038-50.
11. Van Thiel DH, Schade RR, Starzl TE, et al. Liver transplantation in adults. *Hepatology* 1982; 2: 637-40.
12. Zanetto A, Rodriguez-Kastro KI, Germani G, et al. Mortality in liver transplant recipients with portal vein thrombosis – an updated meta-analysis. *Transpl Int* 2018; 31: 1318-29.
13. Hibi T, Nishida S, Levi DM, et al. When and why portal vein thrombosis matters in liver transplantation: a critical audit of 174 cases. *Ann Surg* 2014; 259: 760-6.
14. Fukui H, Saito H, Ueno Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J Gastroenterol* 2016; 51: 629-50.
15. Senzolo M, Ferronato C, Burra P, Sartori MT. Anticoagulation for portal vein thrombosis in cirrhotic patients should be always considered. *Intern Emerg Med* 2009; 4: 161-2.
16. Salem R, Vouche M, Baker T, et al. Pretransplant portal vein recanalization-transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with complete obliterative portal vein thrombosis. *Transplantation* 2015; 99: 2347-55.
17. Molmenti EP, Roodhouse TW, Molmenti H, et al. Thrombectomy for organized portal vein thrombosis at the time of liver transplantation. *Ann Surg* 2002; 235: 292-6.
18. Simón-Talero M, Roccarina D, Martínez J, et al. Association between portosystemic shunts and increased complications and mortality in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2018; 154: 1694-705.
19. Gomez Gavara C, Bhangui P, Salloum C, et al. Ligation versus no ligation of spontaneous portosystemic shunts during liver transplantation: audit of a prospective series of 66 consecutive patients. *Liver Transpl* 2018; 24: 505-15.
20. Czerniak A, Badger I, Sherlock D, Buckels J. Orthotopic liver transplantation in a patient with thrombosis of the hepatic portal and superior mesenteric veins. *Transplantation* 1990; 50: 334-6.
21. Hiatt JR, Quinones-Baldrich WJ, Ramming KP, et al. Bile duct varices. An alternative to portoportal anastomosis in liver transplantation. *Transplantation* 1986; 42: 85.

22. Moon DB, Lee SG, Ahn CS, et al. Restoration of portal flow using a pericholedochal varix in adult living donor liver transplantation for patients with total portosplenomesenteric thrombosis. *Liver Transpl* 2014; 20: 612-5.
23. Cherqui D, Duvoux C, Rahmouni A, et al. Orthotopic liver transplantation in the presence of partial or total portal vein thrombosis: problems in diagnosis and management. *World J Surg* 1993; 17: 669-74.
24. Tzakis AG, Kirkegaard P, Pinna AD, et al. Liver transplantation with cavoportal hemitransposition in the presence of diffuse portal vein thrombosis. *Transplantation* 1998; 65: 619-24.
25. Bhangui P, Lim C, Salloum C, et al. Caval inflow to the graft for liver transplantation in patients with diffuse portal vein thrombosis: a 12-year experience. *Ann Surg* 2011; 254: 1008-16.
26. Lupascu C, Darius T, Goffette P, Lerut J. Systemic venous inflow to the liver allograft to overcome diffuse splanchnic venous thrombosis. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 10851.
27. Orozco H, Takahashi T, Mercado MA, et al. Intermittent changes in portal venous flow in relation with spleno-pancreatic collaterals – “the pancreatic siphon” – after a selective shunt in a patient with idiopathic portal hypertension: case report. *Surgery* 1992; 111: 105-8.
28. Slater RR, Jabbour N, Abbass AA, et al. Left renal vein ligation: a technique to mitigate low portal flow from splenic vein siphon during liver transplantation. *Am J Transplant* 2011; 11: 1743-7.
29. Charco R, Fuster J, Fondevila C, et al. Portal vein thrombosis in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3904-5.
30. Erhard J, Lange R, Giebler R, et al. Arterialization of the portal vein in orthotopic and auxiliary liver transplantation. A report of three cases. *Transplantation* 1995; 60: 877-9.
31. Conzen KD, Pomfret EA. Liver transplant in patients with portal vein thrombosis: medical and surgical requirements. *Liver Transplant* 2017; 23 Suppl 1: 59-63.

## PRACA POGLĄDOWA

# Zasady żywienia w marskości wątroby

## Nutrition in cirrhosis of the liver

Iwona Boniecka<sup>1</sup>, Olga Tronina<sup>2</sup>, Wojciech Lisik<sup>3</sup><sup>1</sup>Zakład Dietetyki Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny<sup>2</sup>Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny<sup>3</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

**ADRES DO KORESPONDENCJI:** prof. dr hab. med. Wojciech Lisik, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa, e-mail: [wojciech.lisik@wum.edu.pl](mailto:wojciech.lisik@wum.edu.pl)

## STRESZCZENIE

Ocena stanu odżywienia może być problematyczna u pacjentów z marskością wątroby, co spowodowane jest nie tylko zmienioną gospodarką wodną, lecz także zaburzeniami w syntezie białek. Niedożywienie jest częstym powikłaniem marskości wątroby i wiąże się z gorszymi wynikami leczenia. Ograniczenia żywieniowe, szczególnie białka, nie są zalecane u większości takich pacjentów. Wskazane jest spożycie 1,2–1,5 g białka/kg m.c. podażą energii w zakresie 35–40 kcal/kg beztłuszczowej m.c./dobę. Zaleca się częste posiłki oraz późną wieczorną przekąskę, co prowadzi do zmniejszenia negatywnego wpływu nocnego postu. U chorych w złym stanie konieczne jest dodatkowe karmienie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Żywnienie pozajelitowe powinno być stosowane jako leczenie drugiego rzutu, zwłaszcza w przypadku zaostrzenia choroby. Poprawa stanu odżywienia przed zabiegami chirurgicznymi istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań chirurgicznych.

**SŁOWA KLUCZOWE:** marskość wątroby, niedożywienie, zapotrzebowanie energetyczne, sarkopenia.

## ABSTRACT

Malnutrition assessment can be problematic in patients with liver cirrhosis not only due to altered water management, but also due to disruptions in protein synthesis. Malnutrition is a common complication in liver cirrhosis and is linked to worse treatment results. Nutrition limitations, especially protein limitations are not recommended for the majority of such patients. It is recommended to intake between 1.2 and 1.5 g of protein/kg of body mass with a calorie intake of 35 to 40 kcal/kg of lean body mass per day. Frequent meals are recommended accompanied by a late night snack, which leads to reducing the negative effects of the nighttime fasting. In patients in bad condition it can be necessary to introduce additional feeding through a nasogastric tube. Parenteral feeding should be used as a second line treatment, especially in the case of worsening of the disease. An improvement of the nutritional state before surgeries contributes to the decreased risk of surgical complications.

**KEY WORDS:** liver cirrhosis, malnutrition, energy requirements, sarcopenia.

## WSTĘP

Wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa i inne powikłania nadciśnienia wrotnego przyczyniają się do istotnego zwiększenia ryzyka zgonu u chorych z marskością wątroby. Współistniejące niedożywienie i jego główna składowa – utrata masy mięśniowej (sarkopenia) – nie tylko obniżają jakość życia, lecz także wiążą się ze zwiększoną śmiertelnością, hiperamonemią, ryzykiem wystąpienia zakażeń oraz istotnie wydłużają okres hospitalizacji po zabiegach chirurgicznych [1].

Innym istotnym klinicznie zagadnieniem obserwowanym w marskości jest tzw. stan przyspieszonego głodzenia, w którym dochodzi do zwiększenia glukoneogenezy i mobilizacji aminokwasów wykorzystywanych do podstawowych funkcji metabolicznych. Zmieniona homeostaza białek wynika z zaburzeń hormonalnych, wzmożonej aktywności cytokin prozapalnych, hiperamonemii oraz w określonych przypadkach bezpośredniego działania etanolu i jego metabolitów. W mięśniach w przypadku sarkopenii dochodzi do zmniejszenia

wychwytu glukozy, będącego następstwem insulinooporności. Proces ten stymuluje hiperinsulinizm, co przyczynia się do nasilenia włóknienia wątroby [2].

## OCENA STANU ODŻYWIENIA

Ocena stanu odżywienia jest niezbędna w planowaniu leczenia pacjentów ze schyłkową niewydolnością wątroby. Niezbędne jest określenie zawartości tkanki tłuszczowej i masy mięśniowej, jednak powszechnie stosowany wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) ze względu na możliwe wodobrzusze nie jest dobrym parametrem stanu odżywienia u takich chorych. Również standardowe pomiary antropometryczne, takie jak grubość fałdu skórno-biodra oraz stosunek talia/biodra, które mogą być alternatywą dla BMI, mają podobne ograniczenia. Ocenę składu ciała powinno się przeprowadzić, mierząc masę beztłuszczową (FFM) i masę tłuszczową (FM) za pomocą analizy impedancji bioelektrycznej (BIA), pomiaru gęstości tkanki kostnej metodą dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej (*dual-energy X-ray absorptiometry* – DXA), ewentualnie tomografii komputerowej (CT) [3]. Metody te jednak nadal mogą nie podawać wiarygodnych wyników w przypadku występowania masywnego wodobrzusza i obrzęków obserwowanych w niewyrównanej marskości. W subiektywnej ocenie stanu odżywienia (SGA) określa się spożycie pokarmów, zmiany masy ciała, zaburzenia łaknienia i występowanie dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Dodatkowo w badaniu przedmiotowym zwraca się uwagę na wielkość tkanki podskórnej, mięśniowej oraz występowanie obrzęków obwodowych. Można również wykorzystać metodę RFH GA (*Royal Free Hospital Global Assessment*), będącą odmianą SGA, która zawiera dodatkowo informacje o BMI oraz obwodzie mięśni ramienia. Ostatecznie pomimo znacznych ograniczeń za najbardziej odpowiednie do przyłóżkowej oceny odżywienia i składu ciała uznano: oszacowanie zapotrzebowania energetycznego metodą kalorymetryczną lub wzorcową, SGA, pomiar grubości fałdu skórno-biodra oraz oszacowanie beztłuszczowej i tłuszczowej masy ciała lub masy mięśniowej przy użyciu CT [4].

Ocena sprawności fizycznej stanowi odpowiedni sposób monitorowania opieki żywieniowej. Test szybkości chodu, pomiar siły chwytu ręki za pomocą ręcznego dynamometru oraz test podnoszenia krzesła pozwalają na wiarygodny pomiar zmian funkcji mięśni wrażliwych na interwencje żywieniowe [3]. Markery biochemiczne odżywienia stosowane u osób zdrowych, takie jak stężenia albuminy i prealbuminy (transtyretyny) w surowicy, nie znajdują zastosowania u chorych z marskością wątroby [5, 6].

Katabolizm mięśni wywołany stanem zapalnym oraz ograniczona aktywność u otyłych pacjentów,

szczególnie z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (NASH), zapaleniem alkoholowym lub cukrzycą typu 2, mogą prowadzić do powstania tak zwanej otyłości sarkopenicznej [7]. Ze względu na brak powszechnie akceptowanych kryteriów diagnostycznych otyłości sarkopenicznej każda ze składowych oceniana jest odrębnie.

Wiadomo również, że stan odżywienia jest skorelowany ze śmiertelnością w całej grupie chorych z marskością wątroby. Niedożywienie wiąże się z obecnością opornego wodobrzusza. Jest niezależnym predyktorem pierwszego epizodu krwawienia i przeżycia u chorych z żylakami przełyku. Stan odżywienia przedoperacyjnego wiąże się z powikłaniami chirurgicznymi i śmiertelnością okołoperacyjną [8, 9].

## NIEDOŻYWIENIE BIAŁKOWO-KALORYCZNE

Związek niedożywienia białkowo-kalorycznego z marskością wątroby o dowolnej etiologii jest dobrze znany. Na podstawie parametrów antropometrycznych częstość jego występowania wynosi 34–82% u pacjentów z marskością alkoholową i 27–87% u pacjentów z marskością wątroby o innej etiologii [10]. Należy jednak zdać sobie sprawę z tego, że częstość występowania zaburzeń odżywiania jest niedoszacowana, jeśli opieramy się wyłącznie na pomiarach antropometrycznych. W badaniach, w których do oceny odżywiania włączono stan białek trzewnych i pomiary immunologiczne, u pacjentów z marskością wątroby stwierdzono większą częstość występowania niedożywienia [11].

Podłożem niedożywienia jest ujemny bilans energetyczny, najczęściej wynikający z ograniczonej podaży pokarmów i stosowania diety niskokalorycznej (wg powszechnie panującej opinii „łatwostrawnej”). Ponadto zwiększona aktywność cytokin prozapalnych wpływa na osłabienie apetytu, a zaburzenia opróżniania żołądka związane ze zmniejszeniem jego czynności skurczowej oraz obecnością wodobrzusza powodują wczesną sytość. Uszkodzenie alkoholowe wątroby w przypadku marskości alkoholowej prowadzi do jałowstrętu [12–14].

Rozpoznanie cholestatycznej choroby wątroby ze względu na zmniejszone stężenie soli żółciowych w świetle przewodu pokarmowego przyczynia się do zaburzeń wchłaniania składników odżywczych, zwłaszcza witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, takich jak A, D, E i K. Nadciśnienie wrotne prowadzi do upośledzenia trawienia i wchłaniania składników odżywczych w przebiegu enteropatii wrotnej, zmiany składu flory jelitowej oraz zaburzeń wydzielania enzymów trzustkowych. Ponadto nadciśnienie wrotne i dysbioza powodują translokację produktów bakteryjnych, które są rozpoznawane przez komórki odporno-



ściowe jako wzorce molekularne związane z patogenami, co aktywuje stan prozapalny [15].

Niewystarczające rezerwy glikogenu w marskiej wątrobie wynikające z upośledzonej zdolności syntezy komórek wątrobowych powodują, że nocny post u takich pacjentów jest równoważny kilkudniowemu głodzeniu zdrowych osób – metabolizm przesuwają się w kierunku szlaku kwasów tłuszczowych jako dominującego substratu utleniania, tkanki zależne od glukozy będą wymagały neoglukogenezy z aminokwasów, co ostatecznie prowadzi do mobilizacji aminokwasów z mięśni szkieletowych [16, 17].

Dodatkowo stosowanie diuretyków i laktulozy, wielokrotne paracentezy, krwawienia do przewodu pokarmowego przyczyniają się do dodatkowej utraty białka i składników mineralnych [18].

## LECZENIE DIETETYCZNE

### Zwiększenie spożycia kalorii

Zaburzenia łaknienia i szybkie pojawianie się efektów głodzenia u pacjentów z marskością wątroby wymagają odpowiedniego podejścia żywieniowego. Zalecana podaż energii obliczana na beztłuszczową masę ciała to 35–40 kcal/kg dziennie. U chorych w złym stanie konieczne jest wymuszone karmienie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub pozajelitowo [17, 18].

### Częste posiłki i wieczorna przekąska

Ze względu na zaburzenia opisywane powyżej zaleca się częste posiłki i późną wieczorną przekąskę, aby zmniejszyć negatywny wpływ nocnego postu. Stwierdzono, że żywienie w ciągu dnia i w nocy z zastosowaniem późnych wieczornych przekąsek o wysokiej zawartości białka jest najbardziej korzystne w zwiększaniu beztłuszczowej masy ciała. Należy to połączyć z porannym śniadaniem ze złożoną przekąską węglowodanowo-białkową [1–15]. W celu poprawienia gospodarki azotowej i uniknięcia nadmiernego katabolizmu białek mięśniowych należy zachęcać pacjentów do spożywania od sześciu do siedmiu małych posiłków dziennie, w tym jednego posiłku bogatego w węglowodany późnym wieczorem.

W przypadku pacjentów z niewyrównaną marskością wskazane jest spożywanie przekąski w nocy, gdy chory wybudzi się z nocnego snu [19].

### Wysokie spożycie białka i aminokwasów rozgałęzionych

Ograniczenie spożycia białka nie jest zalecaną strategią. Zalecenia ESPEN mówią o spożyciu co najmniej

1,5 g/kg m.c./dobę białka, chyba że jest to przeciwwskazane w przypadku nasilonych powikłań klinicznych [16–28].

Wskazane jest uzupełnienie diety o aminokwasy rozgałęzione (BCAA), które wykazują potencjał antykataboliczny w komórkach mięśniowych poprzez zwiększenie pobierania energii z adipocytów przez organizm i ograniczenie zużywania aminokwasów do procesów energetycznych. Białka roślinne bogate w BCAA mogą mieć dodatkowo korzystny wpływ metaboliczny [21]. Uważa się, że usuwają 1 mol amoniaku na 1 mol BCAA [18, 29–31]. Stosowanie BCAA jest uzasadnione w leczeniu encefalopatii wątrobowej, ale bez wpływu na długość przeżycia, jakość życia i parametry żywieniowe pacjentów [22]. BCAA dodatkowo poprawiają masę mięśniową poprzez hamowanie szlaku przekazywania sygnałów przez kinazę Gcn2 (*general control non-repressible 2 kinase*) związaną z występowaniem niedoboru aminokwasów i poprzez odwrotną fosforylację eIF2α. Białko eIF2α bierze udział w inicjacji translacji białek w komórkach, a jego fosforylacja prowadzi do zahamowania biosyntezy białek w komórce. Znana jest również aktywność leucyny aktywującej mTORC1, co prowadzi do hamowania autofagii. Uważa się, że dieta BCAA wzbogacona w leucynę może odwrócić zaburzenia molekularne w mięśniach szkieletowych u pacjentów z marskością wątroby [22–24].

Można również podawać białka zwierzęce, ale nie są one idealne, ponieważ są bogate w aminokwasy aromatyczne, które nie są metabolizowane przez mięśnie szkieletowe i mogą nasilać encefalopatię. U chorych z marskością wątroby rozsądne wydaje się zalecanie spożycia białka w 1/3 w postaci białka mlecznego (kazeiny), 1/3 pochodzenia roślinnego (bogate w aminokwasy rozgałęzione) i 1/3 pochodzenia zwierzęcego (wysokiej jakości) [25].

### Węglowodany

Marskości wątroby towarzyszy często obniżona tolerancja glukozy lub insulinooporność, a u 40% chorych współwystępuje cukrzyca typu 2. Obserwuje się także incydenty hipoglikemii jako skutek niedostatecznej syntezy glukozy w wątrobie i zaburzeń przemiany glikogenu. Podstawowym źródłem energii szczególnie u tych chorych powinny być węglowodany złożone. Ogólna ilość węglowodanów musi być stała zarówno każdego dnia, jak i w każdym posiłku, co zapewnia wyrównanie glikemii [26].

### Tłuszcze

Nie należy ograniczać podaży tłuszczu w diecie, chyba że występują zaburzenia jego trawienia i wchłaniania.

Tłuszcze są nośnikami smaku, dlatego ich ograniczanie w diecie może utrudniać zapewnienie odpowiedniej podaży energii, co zwiększa ryzyko niedożywienia. Z diety należy wykluczyć tłuszcze ciężkostrawne, takie jak smalec, słoninę, boczki, a stosować oleje roślinne, miękkie margaryny, śmietankę. Można również podawać tłuszcze zawierające średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe MCT, które są trawione i wchłaniane bez konieczności udziału żółci. Ograniczeniu powinny podlegać jednak tłuszcze nasycone, które mogą mieć działanie toksyczne i nasilać objawy marskości [27].

## Abstynencja

U pacjentów z alkoholową marskością wątroby stwierdzono, że alkohol prowadzi do oporności anabolicznej poprzez hamowanie aktywności mTORC1. Dopóki pacjent będzie kontynuował picie, prawdopodobnie nastąpi progresja uszkodzenia wątroby, niedożywienia i sarkopenii. Dlatego też abstynencja jest najważniejszą strategią terapeutyczną u takich chorych [28].

## Inne składowe

U pacjentów z alkoholową marskością wątroby często występuje również niedobór witamin rozpuszczalnych w wodzie, zwłaszcza witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego. U tych pacjentów można rozważyć preparaty multiwitaminowe. Spośród pierwiastków śladowych w marskości wątroby najczęściej stwierdza się niedobór cynku. Może to częściowo wynikać z większej utraty tego pierwiastka z moczem. Wykazano, że suplementacja cynkiem poprawia encefalopatię wątrobową, natomiast witaminą A poprawia zmysł smaku, a także może się przyczynić do modyfikacji zaburzeń żywieniowych. W chorobach wątroby stwierdza się niedobór witaminy D u prawie wszystkich chorych. Taki stan ma istotne znaczenie kliniczne, gdyż koreluje z ciężkością choroby, stopniem zwłóknienia i wiąże się z gorszymi wynikami odległymi [18].

## Spożycie płynów i sodu

Przewlekła hiponatremia (hiperwolemiczna) jest powszechna u pacjentów z wodobrzuszem, jednak dopiero ciężka postać tej choroby wymaga ograniczenia spożycia płynów. Ograniczenie płynów należy rozważyć dopiero, gdy poziom sodu zmniejszy się poniżej 130 mEq/l. W przypadku zmniejszenia do 120–125 mEq/l powinno się ograniczyć spożycie płynów do 1–1,5 l dziennie.

U osób z wodobrzuszem łagodnym lub umiarkowanym trzeba ograniczyć podaż sodu do 2000 mg/dobę, przy czym 1 łyżeczka (6 g) zawiera 2300 mg sodu. Większe ograniczenia sodu mogą źle wpływać na smak

potraw, co może nasilać ryzyko niedożywienia. W celu poprawienia smaku zamiast soli kuchennej można stosować sól o obniżonej zawartości sodu, ziola, pieczywo niskosodowe. Należy przy tym pamiętać, że duże ilości soli zawierają produkty konserwowane, przetworzone, pieczywo i wędliny, słone przekąski (paluszki, chipsy, krakersy, solone orzechy). Ograniczenie płynów i sodu, zanim pojawiają się objawy wodobrzusza, jest bezcelowe [27].

## Żywnienie dojelitowe i pozajelitowe

Żywnienie dojelitowe prowadzone jest przy użyciu standardowych preparatów. Zaleca się ono również pacjentom z alkoholowym zapaleniem wątroby jako leczenie uzupełniające. Żywnienie dojelitowe powinno być prowadzone nie krócej niż przez 3 tygodnie. Może być prowadzone we wczesnym okresie po epizodzie krwawienia z żyłaków przełyku, nie zwiększając częstości ponownego krwawienia. Nie ma konieczności stosowania roztworów wzbogaconych o rozgałęzione łańcuchy do pooperacyjnego żywienia pozajelitowego u każdego pacjenta z marskością wątroby. U stabilnych pacjentów standardowe roztwory wydają się dobrze tolerowane. Strategie terapeutyczne mają na celu utrzymanie euglikemii poprzez wlew glukozy w ilości 2 g/kg m.c./dobę i stosowanie emulsji tłuszczowej w szybkościach, które nie powodują wzrostu stężenia trójglicerydów powyżej 3,0 mmol/l. W zależności od stopnia hiperaminokwasemii aminokwasy mogą być podawane w celu skorygowania nierównowagi aminokwasów w osoczu albo jako aminokwasy o rozgałęzionych łańcuchach, albo jako roztwory wzbogacone o rozgałęzione łańcuchy.

Żywnienie pozajelitowe powinno być stosowane jako podejście drugiej linii u osób, które nie mogą być odpowiednio karmione doustnie lub dojelitowo. Większości pacjentom zaleca się standardowe roztwory aminokwasów. Roztwory bogate w aminokwasy rozgałęzione i ubogie w aminokwasy aromatyczne oraz tryptofan należy podawać pacjentom z encefalopatią oraz z odpowiednią ostrożnością osobom z ostrą niewydolnością wątroby. Roztwory te mają pozytywny wpływ na przebieg encefalopatii, ale bez potwierdzonego pozytywnego wpływu na metabolizm białek [30].

## Probiotyki i symbiotyki

Probiotyki to żywe mikroorganizmy, które, jak się uważa, powodują korzyści zdrowotne wykraczające poza korzyści wynikające z naturalnego żywienia podstawowego. Prebiotyki to niepodlegające trawieniu składniki żywności, które korzystnie wpływają na żywiciela poprzez selektywne stymulowanie wzrostu

TABELA 1. Produkty zalecane, zalecane w umiarkowanych ilościach i przeciwwskazane u pacjentów z marskością wątroby

| Grupa                                            | Produkty lub potrawy zalecane                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Produkty lub potrawy zalecane w umiarkowanych ilościach*                                                                                                                                               | Produkty lub potrawy przeciwwskazane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| produkty zbożowe (pieczywo, kasze, makrony, ryż) | chleb, bułki pszenne, sucharki, drobne kasze, np. jęczmienna łamana, manna, krakowska, ryż biały, ryż Basmati, makarony pszenne, płatki kukurydziane bez cukru, ryżowe                                                                                                                                                                      | pieczywo Graham, chleb żytni, razowy, pełnoziarnisty, pieczywo chrupkie pełnoziarniste, kasze grube (gryczana, pęczak), ryż brązowy, ryż dziki, makarony razowe, płatki owsiane, musli, otręby pszenne | bagietki, rogal francuskie, pieczywo tostowe, płatki śniadaniowe czekoladowe                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| mleko i produkty mleczne                         | mleko chude (słodkie i zsiadłe), maślanka, kefiry, jogurty naturalne niskotłuszczowe, skyr, sery homogenizowane naturalne, sery twarogowe chude, twarożki chude                                                                                                                                                                             | mleko 2% tłuszczu, jogurty owocowe, sery topione i żółte typu <i>light</i> (o obniżonej zawartości tłuszczu), sery twarogowe półtłuste                                                                 | mleko 3,2% tłuszczu, jogurty kremowe, sery żółte, sery topione, sery typu „Fromage”, ser feta                                                                                                                                                                                                                                                           |
| jaja                                             | białko jaja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | całe jaja gotowane, jaja w koszulkach, jajecznicza, omlet na parze lub na niewielkiej ilości tłuszczu (np. oliwy)                                                                                      | jajecznicza (np. na tłuszczu, boczku, kielbasie), jaja sadzone                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| mięso, wędliny, ryby                             | mięsa chude: cielęcina, młoda wołowina, królik, kurczak, indyk (zwłaszcza pierś), chude ryby, np. dorsz, leszcz, mintaj, morszczuk, okoń, halibut, flądra, lin, pstrąg, płastuga, sola, szczupak, karmazyn, sandacz, chude wędliny (szynka, polędwica, kielbasa szynkowa, wędliny drobiowe), konserwy rybne w wodzie (np. tuńczyk w wodzie) | wołowina, chuda wieprzowina np. schab, kura, ryby tłuste (makrela, śledź, sardynka, łosoś, węgorz) i średnio tłuste (karp, tuńczyk, leszcz)                                                            | mięsa tłuste: wieprzowina, baranina, gęś, kaczka, tłuste wyroby mięsne, np. baleron, salceson, pasztetowa, kaszanka, pasztet, wędliny suszone, np. kabanosy, sucha krakowska, salami, kielbasy, np. myśliwska, jałowcowa, podwawelska, śląska, toruńska, parówki, parówkowa, mortadela, mielonka, ryby wędzone, konserwy rybne w oleju, konserwy mięsne |
| potrawy mięsne i rybne, bezzmięsne               | gotowane, duszone bez wcześniejszego obsmażania, pieczone w pergaminie, folii, w formie rozdrobnionej, tj. potrawek, pulpetów, zmięszowane, mięso i ryby rozdrobnione w galarecie, risotto                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                        | smażone, duszone, pieczone w tradycyjny sposób, marynowane, wędzone, krokiety, fasolka po bretońsku, pizza, hamburgery, hot-dogi, bigos                                                                                                                                                                                                                 |
| ziemniaki                                        | gotowane, puree                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                        | frytki, placki ziemniaczane, ziemianki smażone, ziemniaki polane tłuszczem, chipsy                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| warzywa                                          | zwłaszcza młode marchew, seler, pietruszka, pomidory bez skórki, cykoria, sałata, dynia, szpinak, kabaczek, patison, buraki                                                                                                                                                                                                                 | kalafior, brokuł, młoda fasolka szparagowa (w formie gotowanej), młody zielony groszek (w zależności od tolerancji)                                                                                    | ogórek świeży, szczypiorek, kapusty: włoska, biała, czerwona, pekińska, brukselka, rzodkiewka, papryka, kukurydza, rzepa, kalarepa, rośliny strączkowe (fasola, groch, soczewica, soja, cieciora), cebula, czosnek, chrzan, czwikła, warzywa w occie, warzywa zasmażane, sałatki z majonezem, musztardą                                                 |
| owoce, orzechy                                   | owoce dojrzałe, np. jabłka, truskawki, morele, brzoskwinie, pomarańcze, mandarynki, maliny, morele, brzoskwinie, nektarynki, poziomki, jagody, porzeczki (jeśli jest to konieczne, bez dużych pestek, skórki, najlepiej gotowane w formie przecierów, gotowane, pieczone, surowe – przy dobrej tolerancji)                                  | wiśnie, winogrona bez pestek, banany, kiwi, melon, awokado, orzechy, masło orzechowe, owoce suszone                                                                                                    | czereśnie, śliwki, gruszki, agrest, ananasy, owoce niedojrzałe, w syropie                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| zupy                                             | kleiki, krupniki z drobnych kasz, zupy warzywne z dozwolonych warzyw, np. pomidorowa, z dyni, zabiłane mlekiem 1,5–2% tłuszczu, bez zasmażek, z dodatkiem oleju, zupy mleczne, owocowe, chudy rosół z cielęciny lub drobiu, jarzynowa                                                                                                       | zupa kalafiorowa, brokułowa, pieczarkowa (w zależności od tolerancji)                                                                                                                                  | kapuśniak, zupa fasolowa, grochowa, ogórkowa, rosół, grzybowa, zupy na wywarach z mięsa, kości, grzybów, zabiłane śmietaną, tłustym mlekiem, zaprawione zasmażkami, zupy w proszku, wszystkie zupy nieprzecierane                                                                                                                                       |

TABELA 1. Cd.

| Grupa     | Produkty lub potrawy zalecane                                                                                                                                                                                                                                         | Produkty lub potrawy zalecane w umiarkowanych ilościach*                                       | Produkty lub potrawy przeciwwskazane                                                                                                                                         |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| przyprawy | łagodne: koperek, pietruszka, melisa, majeranek, tymianek, sok z cytryny, rzeżucha, cynamon, wanilia, goździki, oregano, bazylia, słodka papryka, estragon, ziele angielskie, liść laurowy, gałka muskatowa                                                           | ocet winny, jabłkowy, sól, pieprz czarny, pieprz ziółowy, „jarzynka”, „Vegeta”, kminek, cukier | ostre: papryka, chili, curry, ocet spirytusowy, musztarda (zwłaszcza ostra), chrzan, gorczyca                                                                                |
| sosy      |                                                                                                                                                                                                                                                                       | na wywarach z warzyw, np. pietruszkowy, pomidorowy, koperkowy, zaprawiane mlekiem              | słodkie, pikantne, ostre, zawiesiste, esencjonalne, na zasmażkach, mocnych, tłustych wywarach mięsnych lub kostnych                                                          |
| desery    | przeciery, musy owocowe, surówki z dozwolonych owoców, słodki serek homogenizowany, kisiele, budynie, galaretki, dżemy                                                                                                                                                |                                                                                                | desery z dużą zawartością tłuszczu, np. torty, pączki, faworki, chałwa, czekolada, cukierki i batony czekoladowe, ciastka, ciasta (zwłaszcza kruche, francuskie), drożdżówki |
| tłuszcze  | do pieczenia: margaryna wysokogatunkowa, do surówek i sałatek: olej sojowy, słonecznikowy, kukurydziany, oliwa z oliwek, do smażenia i gotowania: oliwa z oliwek, olej rzepakowy niskoerukowy, np. uniwersalny do potraw: śmietana jogurtowa, śmietana 12%, śmietanka | masło, śmietana 18% tłuszczu                                                                   | smalec, słonina, łój, margaryna w kostce (twarda), boczek, śmietana tłusta 30% tłuszczu (tzw. kremowa), 36% tłuszczu (tzw. tortowa)                                          |
| napoje    | woda mineralna niegazowana, rozcieńczone soki owocowe i warzywne, słaba herbata czarna, słabe herbaty owocowe, kompoty owocowe                                                                                                                                        | nierozcieńczone soki warzywne i owocowe                                                        | mocna kawa, mocna herbata, kakao, płynna czekolada, napoje gazowane, napoje energetyzujące                                                                                   |

\*Produkty, których spożycie zależy m.in. od indywidualnej tolerancji lub konieczności kontroli masy ciała.

Opracowano na podstawie:

- Mahadea D, Kupczyk M, Kłoska M. Żywnienie w marskości wątroby. W: *Dietetyka kliniczna*. Grzymiński M (red.). PZWL, Warszawa 2019; 185-200.
- Włodarek D. Wybrane choroby wątroby. W: *Dietoterapia*. Włodarek D, Lange E, Kozłowska L, Głowska D (red.). PZWL, Warszawa 2014; 211-24.
- Ciborowska H, Rudnicka A. *Dietetyka. Żywnienie zdrowego i chorego człowieka*. PZWL, Warszawa 2014.
- Tandon P, DenHeyer V, Ismond KP, Kowalczyński J, Raman M, Eslamparast T, Bémeur C, Rose C. *The Nutrition in Cirrhosis Guide*. University of Alberta, Edmonton, Alberta 2018; 1- 40.

i/lub aktywności jednej lub ograniczonej liczby bakterii w okrężnicy, natomiast symbiotyki to połączenie prebiotyków i probiotyków. Uważa się, że zmiana flory jelitowej, a następnie zmniejszenie endotoksemii może pomóc w encefalopatii. Ogólna suplementacja probiotyczna lub symbiotyczna u pacjentów z marskością wątroby jest skuteczna i bardzo dobrze tolerowana. Istnieją jednak znaczne różnice w stosowanych organizmach i ich dawkach, a także nie ma standaryzacji wśród producentów probiotyków, ponieważ nie podlegają one takiej kontroli jak preparaty recepturowe [29, 31].

## PODSUMOWANIE ZALECEŃ ŻYWIENIOWYCH

- Częste spożywanie posiłków (6–7 razy na dobę) o małej objętości, w tym jednego posiłku bogatego w węglowodany późnym wieczorem.
- Odpowiednie spożycie węglowodanów, przy czym większość – zwłaszcza w przypadku pacjentów ze

współistniejącą cukrzycą – powinny stanowić węglowodany złożone, takie jak pieczywo, kasze, makarony.

- Jeśli nie występują zaburzenia trawienia i wchłaniania, nie należy zmniejszać spożycia tłuszczów. Ograniczeniu powinny podlegać głównie produkty i potrawy zawierające tłuszcze nasycone, takie jak smalec, słonina, boczek.
- Potrawy należy gotować na parze, w wodzie, dusić bez wcześniejszego obsmażania, piec w folii. Nie powinno się spożywać potraw smażonych.
- Przy wyrównanej marskości nie powinno się ograniczać spożycia płynów.
- Z diety należy wykluczyć alkohol, ostre przyprawy, a także produkty o właściwościach wzdymających (rośliny strączkowe, cebulowe, kapustne). Należy zaznaczyć, że tolerancja produktów wzdymających u poszczególnych pacjentów może być indywidualna i produkty dobrze tolerowane nie powinny być wykluczane z diety (tab. 1).

## Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Dhaliwal A, Armstrong MJ. Sarcopenia in cirrhosis: a practical overview. *Clin Med* 2020; 20: 489-92.
2. Traub J, Bergheim I, Horvath A, et al. Validation of malnutrition screening tools in liver cirrhosis. *Nutrients* 2020; 12: 1306.
3. Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, et al. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. *J Gastroenterol* 2019; 54: 845-59.
4. Morgan MY, Madden AM, Soulsby CT, et al. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2006; 44: 823-5.
5. Aller MA, Arias JL, Crus A, et al. Inflammation: a way to understanding the evolution of portal hypertension. *Theor Biol Med Model* 2007; 4: 44.
6. Nishikawa H, Osaki Y. Liver cirrhosis: evaluation, nutritional status, and prognosis. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 872152.
7. Wijarnpreecha K, Aby ES, Ahmed A, Kim D. Association between sarcopenic obesity and nonalcoholic fatty liver disease and fibrosis detected by Fibroscan. *J Gastrointest Liver Dis* 2021 May 3. doi: 10.15403/jgld-3323.
8. Saiman Y, Serper M. Frailty and sarcopenia in patients pre- and post-liver transplant. *Clin Liver Dis* 2021; 25: 35-51.
9. Ferreira LG, Martins AIF, Cunha CE, et al. Negative energy balance secondary to inadequate dietary intake of patients on the waiting list for liver transplantation. *Nutrition* 2013; 29: 1252-8.
10. Fiolla AD, Israelsen M, Hamberg O, et al. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2015; 35: 2072-8.
11. Bischoff SC, Bernal W, Dasarthy S, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2020; 39: 3533-62.
12. Iwasaki A, Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol* 2015; 16: 343-53.
13. McCullough AJ, Buglianesi E. Protein calorie malnutrition and the etiology of cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 734-8.
14. Dasarthy S. Nutrition and alcoholic liver disease: effects of alcoholism on nutrition, effects of nutrition on alcoholic liver disease, and nutritional therapies for alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 535-50.
15. Kodama H, Tanaka M, Naito Y, et al. Japan's Practical Guidelines for zinc deficiency with a particular focus on taste disorders, inflammatory bowel disease, and liver cirrhosis. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 2941.
16. Lalama MA, Saloum Y. Nutrition, fluid, and electrolytes in chronic liver disease. *Clin Liver Dis* 2016; 7: 18-20.
17. Mahadea D, Kupczyk M, Kloska M. Żywnienie w marskości wątroby. W: *Dietetyka kliniczna*. Grzymisławski M (red.). PZWL, Warszawa 2019; 185-200.
18. Llibre-Nieto G, Lira A, Vergara M, et al. Micronutrient deficiencies in patients with decompensated liver cirrhosis. *Nutrients* 2021; 13: 1249.
19. Tsien CD, McCullough AJ, Dasarthy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 430-41.
20. Plauth M, Cabre E, Riggio O, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr* 2006; 25: 285-94.
21. Gluud LL, Dam G, Les I, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 9: CD001939.
22. Hagiwara A, Nishiyama M, Ishizaki S. Branched-chain amino acids prevent insulin-induced hepatic tumor cell proliferation by inducing apoptosis through mTORC1 and mTORC2-dependent mechanisms. *J Cell Physiol* 2012; 227: 2097-105.
23. Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16: 740-7.
24. Carroll B, Korolchuk VI, Sarkar S. Amino acids and autophagy: cross-talk and co-operation to control cellular homeostasis. *Amino Acids* 2015; 47: 2065-88.
25. Butterworth RF. Ammonia removal by metabolic scavengers for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Drugs R D* 2021 Apr 22. doi: 10.1007/s40268-021-00345-4.
26. Dziewiątowska J, Guzek M, Adrych K, Małgorzewicz S. Przyczyny niedożywienia, ocena stanu odżywienia i zalecenia żywieniowe w marskości wątroby. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016; 7: 16-23.
27. Włodarek D. Wybrane choroby wątroby. W: *Dietoterapia*. Włodarek D, Lange E, Kozłowska L, Głąbska D (red.). PZWL, Warszawa 2014; 211-24.
28. Dasarthy S. Nutrition and alcoholic liver disease: effects of alcoholism on nutrition, effects of nutrition on alcoholic liver disease, and nutritional therapies for alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 535-50.
29. Abdelbasset WK, Nambi G, Elsayed SH, et al. Prevalence and nonpharmacological interventions for sarcopenia among cirrhotic patients. *Dis Markers* 2021; 2021: 8866093.
30. Tandon P, DenHayer V, Ismond KP, et al. The Nutrition in Cirrhosis Guide. University of Alberta, Edmonton, Alberta 2018; 1-40.
31. Wang N, Yao W, Ma R, Ren F. The efficacy of a multistrain probiotic on cognitive function and risk of falls in patients with cirrhosis: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2021; 100: e25535.

## PRACA POGLĄDOWA

# Zastosowanie nowoczesnych zdobyczy genetyki w onkologii i transplantologii

## Application of the latest achievements of genetics in oncology and organ transplantation

Monika Kolanowska, Anna Wójcicka

Warsaw Genomics

**ADRES DO KORESPONDENCJI:** dr hab. n. med. Anna Wójcicka, Warsaw Genomics, ul. Kiwerska 33a, 01-682 Warszawa, e-mail: [anna.wojcicka@warsawgenomics.pl](mailto:anna.wojcicka@warsawgenomics.pl)

### STRESZCZENIE

W ostatnich latach diagnostyka genetyczna wprowadza coraz większą ilość informacji umożliwiających spersonalizowane leczenie pacjenta. Badania dotyczące podłoża molekularnego choroby pozwalają na trafne rozpoznanie jej etiologii i dobór jak najlepszej terapii. Zastosowanie diagnostyki genetycznej ma bardzo szerokie spektrum. Dzięki odpowiednim badaniom genetycznym można zdiagnozować przyczyny molekularne wielu chorób, takich jak nowotwory, choroby metaboliczne, rzadkie choroby. Podczas terapii pacjentów onkologicznych kluczowa jest wiedza dotycząca możliwej odpowiedzi pacjenta na wybrane leczenie, dlatego też tak ważne jest poznanie mutacji charakterystycznych dla nowotworu. W wielu przypadkach poznanie genomu guza nowotworowego jest ważnym narzędziem przy wyborze właściwej terapii. Odpowiednio poprowadzone obserwacje wskaźników molekularnych pacjenta umożliwiają również monitorowanie stanu zdrowia po przeprowadzonym zabiegu lub terapii. Po przeszczepieniu narządu, dzięki kontroli odpowiednich markerów molekularnych, można uchwycić bardzo wczesny etap odrzucania przeszczepu. Możliwości zastosowania diagnostyki genetycznej jest bardzo wiele, a ponieważ badania genetyczne są wciąż młodą, rozwijającą się dziedziną, każdego dnia dostarczają nowych danych, które pozwalają na stawianie dokładniejszej diagnozy.

**SŁOWA KLUCZOWE:** sekwencjonowania nowej generacji, testy genetyczne, diagnostyka nowotworów, monitorowanie przeszczepienia wątroby.

### ABSTRACT

In the last years genetic testing has provided a large amount of new information that makes possible personalized patient treatment. The study of the molecular basis of the disease, allows for accurate diagnosis of its etiology and for the selection of the best possible therapy. The use of genetic diagnostics has a very broad spectrum. With appropriate genetic testing we can diagnose molecular causes of many diseases such as tumor, metabolic syndromes or rare diseases. During the therapy of cancer patients, knowledge of the patient's possible response to the selected therapy becomes crucial, thereby it is so important to know the tumor's characteristic mutations. In many cases, knowledge of the tumor genome is an important tool in selecting the appropriate therapy. Properly conducted monitoring of the specific molecular markers also let us to observe the state of patient's health after the surgical procedure or therapy. After organ transplantation, by monitoring appropriate molecular markers we can detect the very early stage of graft rejection. There are many possible applications of genetic diagnostics, as it is still quite new and developing, every day it provides new data that allow to make more accurate diagnoses.

**KEY WORDS:** next generation sequencing, genetic testing, cancer diagnosis, monitoring of the liver graft.

### WSTĘP

W 2003 r. ogłoszono zakończenie projektu, w którym odszyfrowano zapis genetyczny człowieka. Dzięki temu wiadomo, że całość materiału genetycznego człowieka zapisana jest przez ciąg 3,2 mld liter. W tym

zapisie mamy ok. 25–30 tysięcy genów, czyli instrukcji, w których zakodowana jest pewna funkcjonalna część organizmu. Projekt odczytania genomu człowieka trwał 13 lat, kosztował miliardy dolarów, a w jego realizację zaangażowanych było kilkaset laboratoriów

na świecie. Dzięki postępowi technologicznemu dziś wszystkie albo wybrane (np. powiązane z konkretną chorobą) geny jednego człowieka potrafimy odczytać w czasie kilku dni, tygodni, a stałe obniżanie kosztów badań umożliwia utorowanie genetyce drogi do codziennej opieki nad pacjentem. Wrodzone uszkodzenia genów leżą u podłoża licznych chorób, takich jak hemochromatoza, włóknienie wątroby, lub zwiększone ryzyko rozwinienia marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego (HCC). Nabyte (rozpoczynające się od zmian w 1 komórce) uszkodzenia genów towarzyszą natomiast transformacji zdrowej komórki do komórki nowotworowej. Znajomość molekularnego podłoża choroby coraz częściej pozwala na lepsze diagnozowanie i leczenie pacjentów, a charakterystyczne profile genetyczne coraz częściej wykorzystuje się także do monitorowania przebiegu leczenia. Diagnostyka genetyczna oparta jest na analizie materiału z komórek nabłonkowych bądź leukocytów (ocena wrodzonych predyspozycji do chorób), wycinka zmienionej chorobowo tkanki (ocena zmian charakterystycznych dla choroby) albo na tzw. płynnej biopsji, czyli analizie komórek bądź DNA krążących wolno w krwiobiegu pacjenta. Wszystkie te metody, uzupełniając się, będą stanowiły doskonałe wypełnienie codziennej opieki nad pacjentem.

## WYKORZYSTANIE NARZĘDZI GENETYCZNYCH W DIAGNOSTYCE, PROGNOSTYCE I LECZENIU NOWOTWORÓW WĄTROBY I DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

### Dziedziczne uwarunkowanie nowotworów

Statystyki zachorowania na nowotwory nie przedstawiają się niestety optymistycznie. Duże badanie obserwacyjne wykazało, że skumulowane ryzyko zachorowania na nowotwór wynosi ok. 32%, co oznacza, że co trzecia osoba w jakimś momencie życia zapadnie na tę chorobę [1]. Mimo że zachorowanie na nowotwór jest w największym stopniu warunkowane narażeniem na zewnętrzne czynniki uszkodzające, szczególną uwagę powinno się zwrócić na pacjentów, którzy chorują na raka w młodym wieku (< 50 lat) lub też mają istotne rodzinne obciążenie chorobami nowotworowymi, ponieważ sugeruje to dziedziczny charakter choroby. Pacjenci z genetycznie uwarunkowanymi nowotworami oraz całe ich rodziny wymagają innego nadzoru onkologicznego – chorują częściej i zwykle wcześniej niż osoby nieobciążone, a także powinni podlegać inaczej zaplanowanym badaniom kontrolnym.

W zakresie genetyki w nowotworach wątroby i dróg żółciowych nie można zacząć od faktu, że zwiększone

ryzyko wystąpienia raka może być wynikiem innej, genetycznie uwarunkowanej choroby przewlekłej. Choroba Wilsona (mutacja genu *ATP7B*), hemochromatoza (*HFE*, *HJV*, *SLC40A1*, *TFR2*, *HAMP*), niedobór  $\alpha$ 1-antytrypsyny (*SERPINA1*) czy tyrozynemia (*FAH*) predysponują do rozwoju HCC na podłożu wątroby marskiej, podczas gdy glikogenoza typu 1A (mutacje *G6PC*) lub uszkodzenia genu *HNF1A*, powiązanego z cukrzycą typu MODY, zwiększają ryzyko rozwoju nowotworu wątroby, niezależnie od procesu jej włóknienia.

Ponadto nie znamy dzisiaj genów, które w wystarczająco silny i jednoznaczny sposób warunkowałyby ryzyko wystąpienia HCC, jak ma to miejsce w nowotworach, takich jak rak piersi, jajnika czy prostaty. Takie wrodzone, wysokie ryzyko nowotworu wynika z faktu, że rodzimy się z uszkodzeniem genu odpowiedzialnego za kontrolowanie fizjologii komórki – jej prawidłowych podziałów, wzrostu, programowanej śmierci, a także procesów naprawy DNA. Każdy gen posiadamy w dwóch kopiach, więc taka sytuacja nie powoduje jeszcze, że chorujemy, ale już stawia nas w grupie wysokiego ryzyka. W takiej sytuacji z większym prawdopodobieństwem, i zwykle wcześniej, dojdzie w którejś naszej komórce do uszkodzenia drugiej kopii genu albo też innego genu kontrolnego i rozpocznie się proces nowotworzenia.

Sytuacja przedstawia się inaczej w nowotworach przewodów żółciowych, które są (wciąż w rzadkich przypadkach) powiązane z genetycznie uwarunkowanymi zespołami wysokiego ryzyka nowotworów dziedzicznych. Rak pęcherzyka żółciowego jest jedną ze składowych zespołu Peutza-Jeghersa, w którym występują także polipy hamartomatyczne przewodu pokarmowego oraz zwiększone ryzyko nowotworów piersi, trzustki i jajnika. Całkowite ryzyko zachorowania na jakikolwiek nowotwór przed 65. rokiem życia wynosi w tym zespole 37%, a choroba powodowana jest wrodzonymi zmianami w genie *STK11* [2].

Zespół Lyncha był tradycyjnie wiązany z wysokim ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego, endometrium i jajnika, ale badania ostatnich lat wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia także innych nowotworów. Ryzyko rozwoju nowotworów przewodów żółciowych wzrasta nieznacznie (2–3-krotnie) u pacjentów z zespołem Lyncha, wynikającym z mutacji w genach *MSH2*, *EPCAM*, *MSH6* czy *PMS2*. Jednak u nosicieli mutacji w genie *MLH1* ryzyko zachorowania na raka dróg żółciowych wzrasta z populacyjnego 0,2% do niemal 4%, a średni wiek zachorowania wynosi 50 lat [2].

W przypadku wszystkich omówionych powyżej chorób określenie ryzyka zachorowania pacjenta wymaga najczęściej przeanalizowania pojedynczych genów, a do wykonania badania wystarczą 2 ml krwi lub próbka śliny. Genetyka jednak jest szybko zmieniającą

się dziedziną, należy więc pamiętać, że w najbliższych latach na pewno zostaną odkryte nowe geny, których uszkodzenia zwiększają ryzyko zachorowania na raka wątroby lub nowotwory dróg żółciowych. Aktualne wytyczne diagnostyczne oparte są na wiedzy, jaką posiadamy dziś. Już teraz NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*, tj. stowarzyszenie 31 ośrodków onkologicznych w USA i wiodąca jednostka opracowująca rekomendacje w genetyce onkologicznej) zaleca wykonywanie szerokiego badania genetycznego u każdego pacjenta z rakiem trzustki. Ponieważ trzustka i dalsze odcinki dróg żółciowych powstają z tych samych struktur endodermalnych, a leczenie powstających w nich nowotworów jest podobne, nie można wykluczyć, że z czasem zostaną znalezione także leżące u ich podłoża wspólne zmiany genetyczne. Założenie to podkreślają niedawne badania. Retrospektywne badanie przeprowadzone u 267 pacjentów z nowotworami wątroby lub wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych wykazało, że 15% badanych osób miała wrodzone, patogenne zmiany w genach wysokiego ryzyka nowotworu, w tym w genach niełączonych dotąd z nowotworami tego typu, takich jak *ATM*, *CHEK2*, *PALB2* czy *BRCA* [3]. Ponadto wyniki badań zmieniały postępowanie terapeutyczne u 60% z tych pacjentów. Nie ulega wątpliwości, że kolejne lata mogą przynieść nowe znaleziska i nowe rekomendacje, a im większym grupom pacjentów zostanie wykonane szerokie badanie genetyczne (uwzględniające analizę wszystkich genów związanych z nowotworami), tym szersza będzie nasza wiedza i tym lepsza opieka nad pacjentem [4].

## LECZENIE I DIAGNOSTYKA NOWOTWORÓW

Nowotwór złośliwy powstaje, gdy w dotychczas zdrowej komórce dojdzie do nagromadzenia mutacji umożliwiających jej uniezależnienie się od systemów kontrolnych organizmu i pozwalających na stałe wzrastanie, rozwój i podziały. W odróżnieniu od wcześniej opisanych zmian genetycznych, zmiany gromadzące się w komórce nowotworowej nie są dziedziczne, a ich zidentyfikowanie wymaga przeprowadzenia badania komórek nowotworowych. Rodzaj nagromadzonych mutacji jest coraz częściej wykorzystywany w klasyfikacji nowotworów (np. jelita grubego). Warunkuje także dobór właściwego schematu leczenia, w tym terapii celowanej. Zmiany genetyczne zachodzące w komórkach nowotworu można podzielić na mutacje, czyli powstawanie błędów w sekwencji genów, oraz zmiany poziomu ich produktów: RNA i białek, co skutkuje zmianami w całych szlakach sygnalizacyjnych. Takie zmiany mogą dotyczyć wielu genów i są nazywane profilem molekularnym określającym niepowtarzalne cechy danego nowotworu, porównywalne

z unikalnym odciskiem palca choroby. Nowoczesne metody badawcze pozwalają także na wykorzystanie profili molekularnych w diagnostyce, prognozowaniu i monitorowaniu przebiegu choroby.

Rak wątrobowokomórkowy stanowi ok. 5,6% wszystkich zachorowań na nowotwory i chociaż najczęściej dotyka mieszkańców krajów rozwijających się, częstość jego występowania w krajach rozwiniętych wzrasta [5]. Poszukiwanie skutecznych terapii celowanych w HCC jest tym bardziej istotne, że nowotwór ten zwykle diagnozowany jest w zaawansowanych stadiach, a leczenie ogólne stosowane u pacjentów, którzy już w momencie rozpoczęcia terapii cierpią na niewydolność wątroby, jest często nieskuteczne i nie poprawia długości przeżyć.

W zależności od podłoża, w którym rozwija się nowotwór (m.in. zakażenie HBV, HCV, niealkoholowe stłuszczenie wątroby), do jego powstania prowadzą różne ścieżki molekularne. Niezależnie jednak od mechanizmu, niemal każdy etap powstawania HCC zależy od angiogenezy, dlatego też ogromna liczba badań nad nowymi lekami w HCC dotyczyła związków antyangiogennych. Mimo że już przeszło 10 lat temu w badaniach klinicznych wykazano skuteczność sorafenibu, badania nad kolejnymi związkami (sunitinib, briwanib, cedyrinib, linifanib czy dowotynib) hamującymi proces angiogenezy nie przyniosły oczekiwanych rezultatów [6]. Dopiero lenwatynib, będący selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej, cechował się skutecznością jako pierwsza linia leczenia w nieresekcyjnym, zaawansowanym raku wątrobowokomórkowym, przede wszystkim w skojarzeniu z immunoterapią, w ramach której wyższą skutecznością charakteryzował się niwolumab. W kolejnej linii leczenia stosowany jest regorafenib, cabozantinib czy ramucirumab, ale dla tych pierwszych nie poznaliśmy jeszcze genetycznego podpisu nowotworu, który pozwoliłby na przewidzenie, który pacjent z największym prawdopodobieństwem odpowie na leczenie. W przypadku ramucirumabu wykazano wyższą skuteczność leczenia u pacjentów ze stężeniem AFP  $\geq 400$  ng/ml – w tej grupie długość przeżycia wyniosła 13,6 vs 5,6 miesiąca (HR = 0,45,  $p < 0,0001$ ) [7].

Jak wspomniano powyżej, w HCC nie dysponujemy wiarygodnym, zwalidowanym klasyfikatorem molekularnym, który umożliwiłby przewidywanie i monitorowanie skuteczności terapii, pomimo wieloletnich poszukiwań w tym zakresie, opartych na monitorowaniu mutacji czy poziomu ekspresji genów, w tym genów z klasy mikroRNA.

Podobne próby prowadzone u pacjentów z nowotworami dróg żółciowych (*cholangiocarcinoma* – CCC) pozwoliły zaproponować molekularną klasyfikację: nowotwory podtypu 1 i 2, określone jako *flu-ke-positive* charakteryzuje obecność amplifikacji genu *ERBB2* oraz mutacji *TP53*; guzy typu 3, określone jako *flu-*



*ke-negative* (związane z infekcją *Fasciola hepatica*) cechuje obecność dużych rearanżacji genowych i wysoka immunogenność (w tym wysoki poziom ekspresji PDL-1). Podtypy 1, 2 i 3 wskazują na niekorzystną prognozę. Nowotwory należące do podtypu 4 charakteryzuje nadekspresja cząsteczek z grupy FGFR oraz wysoka częstość mutacji genów *IDH1/2*. Ten podtyp CCC wiąże się ze znacząco lepszymi statystykami przeżycia. Jednocześnie konkretne sygnatury genetyczne towarzyszą różnym lokalizacjom nowotworu: w rakach zewnątrzwątrobowych najczęściej znajduje się mutacje genów *KRAS*, *SMAD4*, *STK11*, natomiast w wewnątrzwątrobowych: mutacje genów *IDH1*, *TP53*, *BAP1* i rearanżacje *FGFR2*, z których te dwie ostatnie występują wyłącznie w rakach wewnątrzwątrobowych [8, 9]. Diagnostyka molekularna może stanowić uzupełnienie klasycznej patomorfologii w różnicowaniu np. nowotworu o niepewnym punkcie wyjścia, a także w przewidywaniu przebiegu choroby. Z uwagi na postęp w charakteryzowaniu molekularnego podłoża choroby w CCC rejestruje się i bada coraz więcej leków. Najbardziej obiecujące wyniki przyniosły badania nad związkami celującymi w uszkodzenia genów *FGFR2* oraz *IDH1/2*, wśród których pemigatynib, inhibitor FGFR, jest aktualnie jedynym lekiem celowanym, zarejestrowanym przez FDA w terapii CCC [10]. Uwrażliwiające na pemigatynib fuzje genu *FGFR2* występują u ok. 15% pacjentów z CCC, co otwiera także drogę do badań nad innymi, analogicznymi związkami. Mutacje w genach *IDH1/IDH2*, które uniezależniają nowotwór od niedoborów tlenu i promują wyłączanie funkcji supresorów nowotworzenia, są obserwowane u ok. 20% pacjentów z CCC. Inhibitory IDH, w tym iwosidenib, ukierunkowany na niwelowanie efektu uszkodzeń genu *IDH1*, cechują się w badaniach klinicznych wysoką skutecznością, torując drogę nowym lekom o podobnym mechanizmie działania. W nowotworach z uszkodzeniami IDH skuteczne są także inhibitory PARP, tradycyjnie zarezerwowane dla pacjentów z mutacjami genów *BRCA1/2* – dzieje się tak ze względu na podobny efekt biologiczny powodowany przez oba rodzaje mutacji. Toczące się aktualnie badania kliniczne wskazują także na wysoką skuteczność inhibitorów BRAF/MEK (dabrafenib/trametinib) u pacjentów z mutacjami genu *BRAF* [11]. Stwierdzono imponującą, całkowitą odpowiedź na poziomie 47% i średnie całkowite przeżycie 14 miesięcy.

Aktualne statystyki sugerują, że u ok. 50% pacjentów z CCC można zidentyfikować mutacje, które umożliwiają zastosowanie leczenia celowanego (nieśtety niedostępnego w ramach refundacji). Nie ulega wątpliwości, że kolejne lata przyniosą nowe zrozumienie biologii CCC, co otworzy nowe możliwości leczenia celowanego i monitorowania przebiegu choroby.

## TERAPIE GENOWE W CHOROBYCH WĄTROBY JAKO PRZYSZŁA ALTERNATYWA DLA PRZESZCZEPIONA NARZĄDU

W niniejszym podrozdziale przedstawiono m.in. możliwości terapii genowych, jakie obecnie pojawiają się dla chorych z marskością wątroby o podłożu genetycznym. Omówiono strategię, które budują przyszłość metod leżących na pograniczu genetyki i medycyny klinicznej, w których możliwe będzie wyleczenie podłoża choroby, a nie tylko przeciwdziałanie jej skutkom.

Choroby genetyczne mogące prowadzić do rozwoju marskości wątroby charakteryzują się różnym stopniem nasilenia objawów, które pojawiają się w różnym wieku i wiążą się z różnym rokowaniem. Schorzenia te są powodowane wrodzonymi, chorobotwórczymi zmianami w genach najczęściej związanych z szlakami metabolicznymi. Zaburzenia wywołane mutacjami w genach enzymów lub białek transportowych skutkują zmianami w szlakach metabolicznych, manifestując patogenny charakter zmian, głównie w wątrobie. Przykładami chorób wątroby uwarunkowanymi genetycznie są wspomniane w poprzednim podrozdziale: choroba Wilsona, hemochromatoza, niedobór  $\alpha$ 1-antytrypsyny, mukowiscydoza, tyrozynergia, glikogenozy, defekty cyklu mocznikowego, zespół Criglera-Najjara typu I, hiperlipoproteinemia typu II, autosomalna recesywna torbielowatość nerek oraz włóknienie wątroby [12]. Wszystkie wymienione wyżej choroby mogą być wskazaniem do przeszczepienia wątroby.

Głównymi strategiami terapii genowych są: edycja genów, wyciszanie genów poprzez krótkie niekodujące RNA, nośniki wektorowe wprowadzające zdrową (dziką) kopię genu, terapie mRNA. Edycja genów ma na celu naprawę mutacji w uszkodzonej kopii genu poprzez użycie metody CRISPR. Jest to technologia wciąż jeszcze rozwijająca się i do tej pory wykonano jedynie kilka badań z udziałem pacjentów chorych na betatałasemię oraz anemię sierpowatą [13]. Wyciszanie genów poprzez krótkie niekodujące RNA może odbywać się poprzez bezpośrednie wprowadzanie krótkich cząsteczek lub wprowadzanie ich na wektorze, z którego ulegają ekspresji. Metoda opiera się na wyciszeniu mRNA danego genu, co uniemożliwia zajście translacji białka. Wprowadzanie prawidłowej kopii genu do organizmu odbywa się obecnie przy użyciu następujących wektorów: adenowirus, wirus towarzyszący adenowirusom (*adeno-associated virus* – AAV) lub HD-ad (*helper-dependent adenoviral vector*) oraz lentiwirus. Prawidłowe kopie genów ulegają ekspresji z nośników wirusowych. Najczęściej tego typu terapię polegają na bezpośrednim transferze wektorów do narządu, w którym powinna zostać przywrócona ekspresja zdrowej

kopii genu. Przywracanie prawidłowej translacji białka (czyli przywrócenie prawidłowego poziomu ostatecznego, funkcjonalnego produktu) można również osiągnąć poprzez wprowadzenie zmodyfikowanych chemicznie mRNA [14].

Leczenie pacjentów cierpiących na chorobę o podłożu genetycznym poprzez wprowadzenie do organizmu funkcjonalnej kopii genu jest rozważane już od wielu lat – stanowiłoby unikalną możliwość wyleczenia choroby u jej źródła. Prowadzone obecnie badania mają na celu wprowadzenie prawidłowej kopii genu bezpośrednio do hepatocytów pacjenta, co znacznie zwiększyłoby efektywność terapii. Dlatego też rozważane są obecnie 4 możliwości podania wektorów wirusowych: poprzez żyłę wrotną lub tętnicę wątrobową, podanie dożylnie lub lokalnie w obszarze organu. W przypadku podania adenowirusów, które są nośnikiem naprawianego genu, ważnym czynnikiem jest również liczba podanych cząsteczek. Większa dawka wektora znacznie zwiększa skuteczność terapii, ale może również wywołać silniejszą odpowiedź ze strony układu odpornościowego, przekreślając jej efekty. Dlatego też obecnie jako wektory w terapii rozważa się głównie AAV lub HD-ad jako czynniki niewywołujące silnej odpowiedzi immunologicznej [15]. Wektor AAV oraz HD-ad został dotychczas wykorzystany jako nośnik zdrowej kopii genu w monogenowych chorobach wątroby. Odpowiednia efektywność AAV była między innymi potwierdzona już w 2012 r., kiedy to do zarówno marskiej, jak i zdrowej wątroby szczurów z powodzeniem wprowadzono ten wektor [16], co dało podstawy do dalszych prac badawczych nad wykorzystaniem AAV w terapii genowej marskości wątroby. Obecnie prowadzone są badania kliniczne nad terapiami genowymi skierowanymi na leczenie chorób wątroby o różnej etiologii genetycznej. Przykładem może być badanie z wykorzystaniem wektora Etrancogene dezaparovec, wyrażającego gen *FIX*, którego uszkodzenia leżą u podłoża hemofilii B. Badanie fazy 2b zostało przeprowadzone na bardzo niewielkiej liczbie chorych, wykazało jednak, że bezpośrednie wprowadzenie nośnika ze zdrową kopią genu do wątroby skutkowało zwiększeniem aktywności czynnika krzepnięcia IX z następczym ustaniem krwawienia. Podczas 26 tygodni trwania badania pacjenci nie wymagali terapii zastępczej w zakresie czynnika IX [17]. Terapia genowa została również wykorzystana w badaniach nad leczeniem zespołu Criglera-Najjara. Jest to rzadki zespół metaboliczny związany z nieprawidłowym metabolizmem bilirubiny, spowodowanym mutacją w genie *UGT1A1*. Między innymi CureCN prowadzi badania mające na celu wprowadzenie do hepatocytów zdrowej kopii genu z użyciem wektora AAV [18].

## GENETYCZNE UWARUNKOWANIE POWODZENIA PRZESZCZEPIONA WĄTROBY

W nowym podejściu do monitorowania pacjentów po przeszczepieniu wątroby zaczęto zwracać uwagę na polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP) dawcy oraz biorcy, które mogą mieć znaczenie w predykcji utrzymania się przeszczepionego narządu. SNPy są zmianami pojedynczego nukleotydu w obrębie genu, występującymi bardzo często i stanowiącymi główne źródło zmienności naszego genomu. Są coraz częściej wykorzystywane jako markery genetyczne.

Przeprowadzona w 2020 r. metaanaliza danych z ostatnich 3 lat pozwoliła na wytypowanie polimorfizmów, które powinny być traktowane jako wskaźniki predykcyjne, wskazujące na możliwe powikłania po przeszczepieniu wątroby. W wyniku przeprowadzonych analiz wytypowano polimorfizmy powiązane ze zwiększoną skłonnością pacjentów do rozwoju cukrzycy potransplantacyjnej, m.in. rs1501299 oraz rs82239 w genie *ADIPOQ* czy rs237025 w *SUMO4*. Stwierdzono również związek pomiędzy obecnością konkretnych polimorfizmów a potransplantacyjnym niealkoholowym stłuszczeniem wątroby (NAFLD). *PNPLA3* rs738409 jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka rozwoju NAFLD i u pacjentów mających ten genotyp ryzyko ponownego rozwoju choroby po przeszczepieniu wynosi 50%, wzrasta także ryzyko rozwoju HCC. Genotypowanie odpowiednich markerów może również pomóc w zastosowaniu odpowiedniej terapii immunosupresyjnej dla pacjenta po przeszczepieniu wątroby. Do tej pory zidentyfikowano szereg polimorfizmów w cytochromie P450 (gen *CYP3A5*), który jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm takrolimusu w wątrobie. Jednym z najważniejszych SNPów, który należy wziąć pod uwagę podczas ustalania optymalnego dawkowania i stężenia leku u pacjenta, jest rs776746. Pacjenci z genotypem GG (*CYP3A5*\*3) powinni dostawać większe dawki leku niż pacjenci z allelem A. Ponieważ ekspresja *CYP3A5* poza wątrobą występuje również w nerkach oraz jelitach, należy brać pod uwagę genotyp zarówno dawcy, jak i biorcy. Z prowadzonych badań wynika, że na wczesnym etapie po przeszczepieniu wątroby większe znaczenie ma genotyp biorcy, a w późniejszym dawcy [19].

Innym poważnym powikłaniem po przeszczepieniu wątroby jest jej ostre odrzucanie. W badaniu z udziałem 483 pacjentów skupiono się na polimorfizmach genu *CTLA-4*. Przebadano SNPy +49A oraz +6230G w układzie pojedynczym oraz haplotypu. W wyniku analiz wykazano, że haplotyp +49A/+6230G w genie *CTLA-4* może odpowiadać za zwiększone ryzyko ostrego odrzucenia przeszczepionej wątroby [20].

## GENETYCZNE BIOMARKERY ODRZUCANIA PRZESZCZEPIONEJ WĄTROBY

Wolnokrążące DNA (*cell free DNA* – cfDNA) jest to pozakomórkowy materiał genetyczny, krążący w osoczu krwi. cfDNA pochodzi z wszystkich aktywnych metabolicznie komórek. Jego oznaczanie znalazło zastosowanie np. w nieinwazyjnych testach prenatalnych, w których we krwi kobiety ciężarnej identyfikuje się i analizuje materiał genetyczny płodu. cfDNA uznawane jest obecnie także za bardzo czuły marker stanów zapalnych toczących się w organizmie pacjenta. Jego ilość w krwi obwodowej osób zdrowych jest niewielka, natomiast zwiększa się wraz z pojawiającymi się chorobami. Obecnie najbardziej znane zastosowanie cfDNA to płynna biopsja, stosowana do monitorowania pacjentów onkologicznych. U pacjentów onkologicznych w całkowitej frakcji cfDNA można wyróżnić tDNA (*tumor cell free DNA*), którego materiał genetyczny jest charakterystyczny dla guza nowotworowego. Detekcja tDNA umożliwia monitorowanie skuteczności terapii lub wykrycie wznowy nowotworu.

Diagnostykę opartą na wolnokrążących DNA można oczywiście analogicznie zastosować przy innych jednostkach chorobowych. Badania przeprowadzone do tej pory wskazują na jej przydatność przy monitorowaniu pacjentów po przeszczepieniu wątroby. CfDNA u pacjentów po przeszczepieniu jest czułym markerem informującym o zagrożeniu odrzucania przeszczepionego narządu na wczesnym etapie. Podczas odrzucania przeszczepionej wątroby w puli cfDNA biorcy narządu pojawi się frakcja ddDNA (*donor derived DNA*). Pierwsze bardzo proste badania ukazujące ddDNA w puli cfDNA biorcy wątroby zostały wykonane już w 1998 r. Badanie wykonano u pacjentek, którym wątroba lub nerka została przeszczepiona od męskich dawców narządu [21]. Detekcja dotyczyła regionu chromosomu Y dawców w puli cfDNA pacjentek po przeszczepieniu. Badania prowadzone obecnie nad wykorzystaniem cfDNA do monitorowania pacjentów po przeszczepieniu skupiają się głównie na identyfikacji polimorfizmów pojedynczego nukleotydu charakterystycznych dla dawcy oraz biorcy narządu. W tym celu metodą całogenomowego sekwencjonowania nowej generacji (NGS) przeprowadzana jest analiza SNPów unikatowych dla biorcy i dawcy narządu. Dzięki zastosowaniu tej metodologii można zaprojektować panel polimorfizmów wykazujących obecność wyłącznie ddDNA. Ten sposób diagnostyki jest wysoce spersonalizowany, a panel unikatowych SNPów należy przygotować indywidualnie dla każdego pacjenta [22].

Wskaźnikiem odrzucania przeszczepionej wątroby może być również zwiększona ogólna ilość ddDNA w krwi obwodowej. Badania prowadzone u pacjen-

tów pediatrycznych po przeszczepieniu wykazały, że poziom ddDNA u pacjentów z ostrym odrzucaniem wątroby wzrastał z 11% do 50–60%. Ciekawą obserwacją jest również fakt, że zaraz po przeszczepieniu w puli całkowitego cfDNA ddDNA może sięgać nawet 90%, natomiast 10 dni po przeszczepieniu obniża się poniżej 15% [23].

Ponad 40 lat temu Frederick Sanger wprowadził pierwszą metodę czytania genów, która popchnęła rozwój genetyki człowieka, dając podwaliny kolejnym pojawiającym się technikom umożliwiającym poznanie ludzkiego genomu. W 2000 r. poznaliśmy już ok. 1000 genów, których uszkodzenia wiążą się z chorobami genetycznymi [24]. W nowym stuleciu diagnostyką chorób genetycznych zawładnęła metoda sekwencjonowania nowej generacji. Dzięki tej technice wiadomo, że posiadamy jako gatunek ok. 25 tysięcy genów, a uszkodzenie praktycznie każdego z nich może predysponować do rozwoju choroby o podłożu genetycznym.

W świetle obecnego tempa rozwoju genetyki i ilości informacji, jaką każdego dnia otrzymujemy dzięki tej dziedzinie nauki, wydaje się, że spersonalizowana terapia dla każdego z pacjentów jest w zasięgu naszej ręki.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Mucci LA, Hjelmberg JB, Harris JR, et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in nordic countries. *JAMA* 2016; 315: 68-76.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Genetic/Familial High Risk Assessment: Colorectal.
3. Samadder J, Rupp M, Yang S, et al. Landscape of germline mutations in hepatobiliary carcinoma: unrealized risk, untapped clinical trial opportunities. *J Clin Oncol* 2019; 37 (4 Suppl): 236-6.
4. Sedor RS, Hall MJ, MS Germline Testing in Biliary Tract Cancers ASCO Daily News.
5. Pan H, Fu X, Huang W. Molecular mechanism of liver cancer. *Anti-Cancer Agents Med Chem* 2011; 11: 493-9.
6. Huang A, Yang XR, Chung WY, et al. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Sig Transduct Target Ther* 2020; 5: 146.
7. Zhu AX, Finn RS, Kang YK, et al. Serum alpha-fetoprotein and clinical outcomes in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with ramucirumab. *Br J Cancer* 2021; 124: 1388-97.
8. Jusakul A, Cutcutache I, Yong CH, et al. Whole-genome and epigenomic landscapes of etiologically distinct subtypes of cholangiocarcinoma. *Cancer Discov* 2017; 7: 1116-35.
9. Sipra Q, Shroff R. The impact of molecular profiling on cholangiocarcinoma clinical trials and experimental drugs. *Exp Opin Investig Drugs* 2021; 30: 281-4.
10. FDA, www.fda.gov
11. Subbiah V, Lassen U, Élez E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600E)-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1234-43.
12. Scorza M, Elce A, Zarrilli F, et al. Genetic diseases that predispose to early liver cirrhosis. *Int J Hepatol* 2014; 2014: 713754.

13. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and  $\beta$ -thalassemia. *N Engl J Med* 2021; 384: 252-60.
14. Cozmescu AC, Counsell J, Gissen P. Gene therapies targeting the liver. *J Hepatol* 2021; 74: 235-6.
15. Baruteau J, Waddington SN, Alexander IE, Gissen P. Gene therapy for monogenic liver diseases: clinical successes, current challenges and future prospects. *J Inher Metab Dis* 2017; 40: 497-517.
16. Sobrevals L, Enguita M, Rodriguez C, et al. AAV vectors transduce hepatocytes in vivo as efficiently in cirrhotic as in healthy rat livers. *Gene Ther* 2012; 19: 411-7.
17. Von Drygalski A, Giermasz A, Castaman G, et al. Etranacogene dezaparvovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B. *Blood Adv* 2019; 3: 3241-7. Erratum in: *Blood Adv* 2020; 4: 3668.
18. <https://curecn.eu/>
19. Kelava T, Turcic P, Markotic A, et al. Importance of genetic polymorphisms in liver transplantation outcomes. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1273-85.
20. Perkins JD. The influence of CTLA-4 gene polymorphisms on liver transplant outcomes. *Liver Transpl* 2006; 12: 1552-3.
21. Lo YM, Tein MS, Pang CC, et al. Presence of donor-specific DNA in plasma of kidney and liver-transplant recipients. *Lancet* 1998; 351: 1329-30.
22. Knight SR, Thorne A, Lo Faro ML. Donor-specific cell-free DNA as a biomarker in solid organ transplantation. A systematic review. *Transplantation* 2019; 103: 273-83.
23. Zhao D, Zhou T, Luo Y, et al. Preliminary clinical experience applying donor-derived cell-free DNA to discern rejection in pediatric liver transplant recipients. *Sci Rep* 2021; 11: 1138.
24. Antonarakis SE, McKusick VA. OMIM passes the 1,000-disease-gene mark. *Nat Genet* 2000; 25: 11.

## PRACA POGLĄDOWA

# Profilaktyka farmakologiczna rozwoju raka wątrobowokomórkowego – czy możemy zmniejszyć ryzyko jego wystąpienia?

## Pharmacological prophylaxis of the development of hepatocellular carcinoma – can we reduce the risk of its occurrence?

Ewa Janczewska

Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**ADRES DO KORESPONDENCJI:** dr hab. med. Ewa Janczewska, Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych, Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Piekarska 18, 40-902 Bytom, e-mail: [ejanczewska@sum.edu.pl](mailto:ejanczewska@sum.edu.pl)

### STRESZCZENIE

Pomimo postępu, jaki dokonał się w leczeniu przewlekłych zapaleń wątroby, wielu chorym nie udaje się uniknąć rozwoju raka wątrobowokomórkowego (HCC). Ważne jest, aby osobom należącym do grup największego ryzyka, poza leczeniem przyczynowym, proponować systematyczną obserwację mającą na celu wczesne wykrycie nowotworu. Przeprowadzone badania pozwoliły na wskazanie substancji o potencjale hamowania rozwoju HCC, które mogłyby znaleźć zastosowanie w profilaktyce drugorzędowej. W niniejszym artykule przedstawiono przegląd informacji z dostępnego piśmiennictwa medycznego dotyczących sposobów zapobiegania rozwojowi HCC ze szczególnym uwzględnieniem profilaktyki farmakologicznej.

**SŁOWA KLUCZOWE:** rak wątrobowokomórkowy, włóknienie wątroby, marskość wątroby, chemoprewencja.

### ABSTRACT

Despite advances in the treatment of chronic hepatitis, many patients fail to avoid the development of hepatocellular carcinoma (HCC). It is therefore important to propose systematic surveillance for early cancer detection in addition to causative treatment. The studies conducted so far have allowed to identify substances with the potential to inhibit the development of HCC, which could be used in secondary prophylaxis. This article presents an overview of information from the available medical literature on how to prevent the development of HCC, with particular emphasis on pharmacological prophylaxis.

**KEY WORDS:** hepatocellular carcinoma, liver fibrosis, liver cirrhosis, chemoprevention.

### WSTĘP

Rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) stanowi istotny problem epidemiologiczny i kliniczny o globalnym zasięgu. Zgodnie z danymi Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (*International Agency for Research on Cancer* – IARC) był on w 2020 r. szóstym co do częstości występowania nowotworem złośliwym na świecie. Niekorzystne rokowanie powoduje, że w statystyce dotyczącej częstości zgonów z przyczyn onkologicznych zajmuje miejsce trzecie [1].

Rak pierwotny wątroby występuje niemal wyłącznie u chorych z przewlekłymi chorobami tego narządu, a prawdopodobieństwo jego zaistnienia wzrasta wraz z zawansowaniem włóknienia. Większość zachorowań na HCC ma miejsce u chorych z dokonaną marskością wątroby.

Znaczący postęp, jaki dokonał się w terapii przewlekłych zapaleń wątroby, zwłaszcza tych o etiologii wirusowej, spowodował, że u większości chorych, u których nie doszło jeszcze do zaawansowanego włóknienia, ryzyko rozwoju HCC może ulec istotnej redukcji pod wpływem leczenia przyczynowego [2]. W trudniejszej sytuacji są chorzy z dokonaną już marskością wątroby, u których proces kancerogenezy może postępować pomimo eliminacji czynnika etiologicznego zapalenia wątroby [3].

Aktualne rekomendacje towarzystw naukowych są zgodne co do potrzeby obserwacji chorych należących do grup ryzyka wystąpienia HCC w celu wykrycia rozwijającego się nowotworu w jak najwcześniejszym stadium, w którym istnieje szansa na podjęcie radykalnego leczenia chirurgicznego [4, 5]. Niestety u większo-

|                                    |                                 |                            |                                  |                     |
|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|----------------------------------|---------------------|
| progresja choroby wątroby          | Ekspozycja na czynniki ryzyka   |                            |                                  |                     |
|                                    | przewlekłe<br>zapalenie wątroby | zaawansowane<br>włóknienie | marskość                         |                     |
| progresja nowotworu                | prawidłowe hepatocyty           | rak śródnabłonkowy         | pierwsze ognisko HCC             | kolejne ognisko HCC |
|                                    | <b>pierwszorzędowa</b>          | <b>drugorzędowa</b>        | <b>trzeciorzędowa (adiuwant)</b> |                     |
| potencjalne strategie profilaktyki | badanie przesiewowe             |                            | monitorowanie po leczeniu HCC    |                     |
|                                    | leczenie przeciwwirusowe        |                            |                                  |                     |
|                                    | leczenie przeciwzapalne         |                            |                                  |                     |
|                                    | leczenie antyfibrotyczne        |                            |                                  |                     |
|                                    | celowane terapie molekularne    |                            |                                  |                     |

RYCINA 1. Możliwości działań profilaktycznych u chorych z przewlekłymi chorobami wątroby (na podstawie Fujiwara N, et al. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine. J Hepatol 2018; 68: 526-49)

ści (ok. 70%) pacjentów, u których udało się wykonać resekcję lub ablację guza, następuje jego wznowa [6].

Postępowanie onkologiczne w bardziej zaawansowanych stadiach HCC nie daje satysfakcjonujących efektów. Wskaźnik pięcioletniego przeżycia dla tych chorych nie przekracza 15% [7], chociaż pewną nadzieję na poprawę w tym zakresie dają wyniki najnowszych badań klinicznych z zastosowaniem immunoterapii za pomocą inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego lub ich skojarzenia z inhibitorami wielokinazowymi [8].

Istotne wydaje się poszukiwanie metod postępowania, które pozwoliłyby na redukcję ryzyka rozwoju HCC. W niniejszym artykule przedstawiono przegląd informacji z dostępnego piśmiennictwa medycznego dotyczących sposobów zapobiegania rozwojowi HCC ze szczególnym uwzględnieniem profilaktyki farmakologicznej.

## PROFILAKTYKA ROZWOJU RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO

Profilaktyka HCC może obejmować różne rodzaje interwencji i w zależności od sytuacji klinicznej chorego może być prowadzona na trzech poziomach: jako profilaktyka pierwszo-, drugo- lub trzeciorzędowa [8].

Istotą profilaktyki pierwszorzędowej jest niedopuszczenie do rozwoju nowotworu poprzez ograniczenie ekspozycji na czynniki ryzyka lub ich eliminację w jak najwcześniejszym stadium choroby wątroby.

Profilaktyka drugorzędowa polega na terapii przyczynowej przewlekłych chorób wątroby, której celem jest zmniejszenie prawdopodobieństwa rozwoju raka poprzez powstrzymanie procesu włóknienia. Profilaktyką drugorzędową są także badania mające na celu wczesne rozpoznanie nowotworu – na etapie pozwalającym na postępowanie zabiegowe z zamiarem wyleczenia. Ten właśnie etap profilaktyki mógłby zostać

uzupełniony o stosowanie farmakoterapii mającej na celu zmniejszenie prawdopodobieństwa rozwoju raka u chorych należących do grup największego ryzyka.

Profilaktyka trzeciorzędowa obejmuje postępowanie po terapii traktowanej jako radykalna, zmierzające do zahamowania ewentualnego rozsiewu lub nawrotu nowotworu po zabiegu chirurgicznym (terapia adiuwantowa) [8]. Możliwe strategie działania profilaktycznego w różnych stadiach choroby wątroby przedstawiono na rycinie 1.

## CHEMOPROFILAKTYKA RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO

Koncepcja powstrzymania rozwoju HCC poprzez podawanie określonych substancji czynnych była przedmiotem badań, które do tej pory nie doprowadziły do szerokiego stosowania chemoprofilaktyki w praktyce klinicznej. Trudności w doborze potencjalnych leków oraz projektowaniu takich badań wynikają z niepełnego poznania procesów kancerogenezy, braku dobrych modeli badawczych, a także z problemów logistycznych oraz etycznych związanych z obserwacją chorych i gromadzeniem materiału badawczego, w tym biopłatów wątroby [9].

Największe wyzwanie w prowadzeniu badań nad chemoprofilaktyką HCC stanowi konieczność zebrania dużych grup pacjentów, a następnie ich wieloletniej obserwacji. Nie udało się dotychczas zdefiniować zastępczych punktów końcowych, które pozwoliłyby na uproszczenie procedur i skrócenie czasu obserwacji chorych. Utrudnia to właściwe zaprojektowanie badań klinicznych i wpływa na małe zainteresowanie tym tematem ze strony przemysłu farmaceutycznego. Ponadto leki stosowane w tym wskazaniu muszą mieć korzystny profil bezpieczeństwa, gdyż podawane miałyby być przed wszystkim chorym z marskością wątroby.

Celem działania leków stosowanych w chemoprofilaktyce HCC mogą być: czynniki etiologiczne przewle-

kłych chorób wątroby, procesy zapalenia i włóknienia lub też czynniki metaboliczne podlegające korekcje.

## Chemoprofilaktyka specyficzna dla etiologii choroby wątroby

### Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B

Wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) jest znany czynnikiem etiologicznym zapalenia wątroby powiązanego z rozwojem HCC. Integracja HBV DNA z genomem gospodarza może prowadzić do bezpośredniej aktywacji kancerogenezy, dlatego też HCC może wystąpić u chorych zakażonych HBV nawet bez dokonanej marskości wątroby. Ze zwiększonym ryzykiem rozwoju HCC skojarzone jest zakażenie genotypem C i F oraz niektóre mutacje genomu HBV (*pre-core*, *basal core promoter region*), a także współzakażenie wirusem zapalenia wątroby typu D (HDV) [10].

Najskuteczniejszym działaniem z zakresu profilaktyki pierwszorzędowej jest powszechne szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.

U chorych, u których doszło już do aktywnego zakażenia, można zastosować profilaktykę drugorzędową rozwoju HCC, jaką jest terapia przeciwwirusowa. Udowodniono, że supresja replikacji HBV przez analogi nukleot(ydowe (NAs) znacząco redukuje ryzyko wystąpienia tego nowotworu. Badania, prowadzone głównie w populacji azjatyckiej, wykazały, że ryzyko rozwoju HCC u osób leczonych entekawirem lub tenofowirem zmniejsza się o ok. 30% u chorych z marskością, a u chorych z mniejszym zaawansowaniem włóknienia nawet o ok. 80% [11, 12].

Ryzyko to jest jednak wyższe niż u pacjentów o statusie „nieaktywnych nosicieli” [13].

Ponadto utrzymywanie się wykrywalnej wirerii HBV (nawet o niskich wartościach) podczas leczenia przeciwwirusowego wiąże się z przeszło 2-krotnie większym ryzykiem rozwoju HCC niż u chorych z niewykrywalnym HBV DNA [14].

### Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C

Ponieważ nie udało się opracować szczepionki przeciwko HCV, profilaktyka pierwotna HCC w przypadku tego zakażenia polega wyłącznie na unikaniu – jeśli jest to możliwe – ekspozycji na ten czynnik zakaźny związanej z procedurami przebiegającymi z przerwaniem ciągłości skóry lub błon śluzowych wykonywanych w celach innych niż lecznicze lub też z ryzykownymi zachowaniami seksualnymi. Prawdopodobieństwo jatrogennych zakażeń HCV zmniejszyło się istotnie w ostatnich dekadach wraz ze wzrostem wiedzy i poprawą stanu sanitarno-higienicznego pla-

cówek ochrony zdrowia, zwłaszcza w krajach o wyższym stopniu rozwoju ekonomicznego [15].

Profilaktyka wtórna HCC to leczenie przeciwwirusowe. Już w okresie terapii zakażenia HCV interferonem opisywano korzystny wpływ leczenia na ograniczenie częstości występowania HCC. Wprowadzenie wysoce skutecznych leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (*direct-acting antivirals* – DAAs) spowodowało, że u większości pacjentów, zwłaszcza tych, u których jeszcze nie doszło do rozwoju zaawansowanego włóknienia, ryzyko rozwoju HCC wyraźnie się obniżyło po osiągnięciu trwałej odpowiedzi na leczenie (*sustained virologic response* – SVR) [16–18]. Nie są w pełni znane mechanizmy, które powodują, że osiągnięcie SVR u części pacjentów nie chroni w długotrwałej perspektywie przed rozwojem HCC. Czynniki ryzyka są przede wszystkim zaawansowane włóknienie, a także starszy wiek, towarzyszące choroby o podłożu metabolicznym (zwłaszcza cukrzyca), utrzymujący się po leczeniu stan zapalny wątroby, a spośród czynników zależnych od wirusa – genotyp 3 HCV [16].

Jako przyczyny przetrwałego ryzyka rozwoju HCC u pacjentów, u których doszło do eliminacji HCV, wymienia się czynniki, które mogą modulować funkcjonowanie układu immunologicznego i onkogenezę, np. reaktywację współzakażeń wirusowych lub też zmiany w zakresie funkcjonowania HCV-specyficznych limfocytów T CD8+, komórek T pamięci oraz komórek NK [16]. Charakter modulacji odpowiedzi immunologicznej po leczeniu DAAs jest nieco inny niż po terapii interferonem. Zasadnicza różnica polega na tym, że po terapii interferonem dochodzi do normalizacji funkcji białka P53, zwanego „strażnikiem genomu”, czego nie obserwuje się po terapii DAAs. Terapia DAAs cechuje się też mniejszym niż interferon wpływem na redukcję efektów stresu oksydacyjnego [19].

### Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby

Częstość występowania HCC u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (NAFLD) wynosi 5,29 na 1000 osobołat [20]. Niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju HCC są otyłość oraz cukrzyca typu 2 [21, 22]. U chorych z NAFLD bez dokonanej marskości HCC występuje częściej niż w przypadku zakażenia HCV lub alkoholowej choroby wątroby, co sugeruje, że kancerogeneza jest w tym przypadku w mniejszym stopniu zależna od włóknienia [23]. Przyczyną mogą być krążące cytokiny prozapalne i adipokiny, stres oksydacyjny, dysbioza jelitowa i związane z nią zaburzenia przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej [24–28].

Obecnie nie istnieją zarejestrowane terapie do stosowania w NAFLD, są one natomiast przedmiotem wielu tocących się badań klinicznych. Zalecane obecnie postępowanie o udowodnionej skuteczności w leczeniu NAFLD to redukcja nadmiernej masy ciała, zmiana sposobu odżywiania i zwiększenie aktywności ruchowej. Tego typu działania mogą być traktowane jako profilaktyka drugorzędowa HCC, gdyż istnieją przekonujące dowody ich wpływu na redukcję ryzyka tego nowotworu (dieta bogata w warzywa – RR = 0,72; zwiększona aktywność fizyczna – HR = 0,69) [29, 30].

## Statyny

Składową zaburzeń metabolicznych towarzyszących NAFLD jest hiperlipidemia, a podstawowymi lekami stosowanymi w jej terapii są statyny. Preparaty te, poza efektem hipolipemizującym stanowiącym podstawę ich rejestracji, charakteryzują się szeregiem innych działań, które upoważniają do nazywania ich substancjami o działaniu pleiotropowym. Przypisuje się im m.in. potencjał hamowania szlaków onkogennych. Jednym z głównych mechanizmów odpowiedzialnym za proapoptotyczne, antyangiogenne oraz antymetastatyczne właściwości tej grupy leków jest hamowanie syntezy metabolitów pośrednich szlaku miewalonowego, takich jak pirofosforan geranylogeranylu i farnesylu [31].

Inhibicja reduktazy HMG-CoA hamuje fosforylację, aktywację i onkogenny potencjał czynnika transkrypcyjnego Myc [32], a także aktywność i antyapoptyczny efekt kinazy serynowo-treoninowej Akt [33]. Opisany jest także wpływ statyn na ekspresję integryny i kinazy syntezy IL-6 zależnej od TNF- $\alpha$  [34, 35]. Wykazano ponadto, że statyny wywołują selektywny efekt cytotoksyczny w komórkach *hepatoma*, nie powodując takiego zjawiska w zdrowych hepatocytach [36]. Leki te ograniczają również aktywację komórek gwiaździstych wątroby przez syntazę tlenu azotu [37].

Pozytywny wpływ statyn na zmniejszenie częstości występowania HCC obserwowano u pacjentów: z cukrzycą [38], z zakażeniami HBV [39] i HCV [40, 41] oraz NAFLD [42]. W 2016 r. ukazała się metaanaliza 24 badań, obejmująca łącznie przeszło 2 mln pacjentów, w której wykazano, że stosowanie statyn redukuje ryzyko rozwoju HCC u chorych z cukrzycą lub zakażeniami HBV i HCV, średnio o ok. 40% w porównaniu z grupą kontrolną. Efekt ten był najsilniej wyrażony w przypadku fluwastatyny i wprost proporcjonalny do dawki [43].

Podobne wnioski płyną z nowszej metaanalizy 18 badań obejmujących łącznie ponad 1,6 mln uczestników, opublikowanej w 2020 r. W badaniu tym jako lek, który powoduje najlepszy efekt profilaktyczny, wymieniono rozuwastatynę [44]. W kolejnej metaanalizie opublikowanej w tym samym roku wykazano, że u pacjentów

z zakażeniami HBV lub HCV korzystniejszy efekt dają statyny lipofilne (RR = 0,52) w porównaniu z hydrofilnymi (RR = 0,89) [45]. Większy efekt ochronny statyn lipofilnych potwierdzili także autorzy szwedzcy [46]. We wszystkich wymienionych badaniach również obserwowano zależność efektu od dawki.

Jak widać wyniki cytowanych badań nie są w pełni zgodne co do przewagi jednego z typów statyn lub też konkretnej substancji czynnej, jednak nowsze publikacje dają podstawy do preferencji dla statyn lipofilnych, które mają korzystne działanie także w innych typach nowotworów. Statyny lipofilne to atorwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna, pitawastatyna oraz simwastatyna, natomiast do statyn hydrofilnych należą prawastatyna i rozuwastatyna.

## Metformina

Ponieważ cukrzyca należy do czynników zwiększających ryzyko rozwoju HCC, stosowanie leków hipoglikemizujących wydaje się mieć uzasadnienie w chemoprotekcyjnej profilaktyce tego nowotworu. Lek ten jest często stosowany u chorych z NAFLD, gdyż redukuje zjawisko insulinooporności i hamuje glukoneogenezę. Wykazano też, że substancja ta może mieć właściwości przeciwnowotworowe. Hamuje ona kinazę mTor poprzez aktywację AMPK (kinazy białkowej aktywowanej przez AMP) [47]. Powoduje także efekt hamujący angiogenezę poprzez wpływ na czynnik indukowany hipoksją (HIF1A) oraz czynnik wzrostu śródbłonnka naczyń (VEGF) [48]. Redukuje ekspresję cykliny D1 oraz indukuje apoptozę w mechanizmie niezależnym od p53 [49]. W modelu zwierzęcym hamuje aktywację komórek macierzystych lub progenitorowych i redukuje wzrost guza, ale efekt profilaktyczny obserwowano przede wszystkim wtedy, gdy metformina stosowana była przed rozwojem marskości [50].

W metaanalizie 19 badań obejmujących ponad 500 tysięcy pacjentów z cukrzycą stwierdzono, że metformina redukuje częstość występowania HCC. Z kolei wyniki 2 badań klinicznych z randomizacją nie potwierdziły tej obserwacji [51].

## Chemoprotekcyjna o działaniu przeciwnowotworowym i immunomodulującym

Przewlekły stan zapalny toczący się w wątrobie jest znanym czynnikiem sprzyjającym kancerogenezie. Proces ten mógłby być celem działań zapobiegawczych, niezależnie od etiologii choroby wątroby.

W przeszłości podejmowano próby długotrwałego (3,5–5 lat) stosowania peginterferonu w niskich dawkach u pacjentów z zakażeniem HCV i zaawansowanym włóknieniem w celu powstrzymania rozwoju



niekorzystnych następstw marskości, w tym HCC (badania HALT-C, EPIC 3). W badaniach tych celem nie było uzyskanie odpowiedzi wirusologicznej, lecz zahamowanie aktywności zapalnej. Nie stwierdzono istotnego wpływu tego sposobu postępowania w całej populacji badanej, natomiast efekt ochronny był zauważalny u chorych z marskością i nadciśnieniem wrotnym [52, 53].

Badano także wpływ niesteroidowych leków przeciwzapalnych na częstość występowania HCC. Analiza zbiorcza wyników 10 badań obejmujących łącznie 1 084 133 uczestników, wśród których wykryto 679 przypadków HCC sugeruje, że kwas acetylosalicylowy może mieć efekt ochronny, redukując ryzyko wystąpienia tego nowotworu o 32% (HR = 0,68). Zależności takiej nie zaobserwowano w przypadku ibuprofenu (HR = 1,01) [54].

Nadekspresja cyklooksygenazy 2 jest czynnikiem promującym rozwój HCC w modelach zwierzęcych, poprzez wpływ na metylację cytozyny [55]. Inne zjawiska związane z nadekspresją COX-2 to hamowanie apoptozy i promocja angiogenezy [56]. Wątrobowa translokacja wtórnych kwasów żółciowych, lipoteichoowego oraz dezoksycholowego nasila ekspresję fenotypu sekrecyjnego komórek gwiaździstych SASP (*senescence-associated secretory phenotype*), co jest związane z sekrecją cytokin prozapalnych oraz promujących transformację nowotworową. Synteza prostaglandyny E2 (PGE2) z udziałem COX-2 hamuje zjawiska związane z przeciwnowotworową odpowiedzią immunologiczną [57]. Te obserwacje dały podstawy do przeprowadzenia badań nad efektywnością inhibitorów COX-2 w zapobieganiu rozwojowi HCC. W badaniu, w którym udział wzięło 232 pacjentów po resekcji lub ablacji HCC, zastosowanie inhibitora COX-2, meloksikamu, w profilaktyce trzeciorzędowej nie wpłynęło na czas przeżycia całkowitego oraz wolnego od choroby (*disease free survival* – DFS), w całej grupie badanej, jednak zaobserwowano efekt profilaktyczny u pacjentów z chorobami wątroby innymi niż zakażenia HBV i HCV (1-letni DSF w grupie badanej 92,3% vs 83,3% w grupie kontrolnej; 3-letni DSF 75,8% vs 48,1%) [58]. Prowadzone są także badania z innym inhibitorem COX-2 – celekoksybem.

Obiecujące wyniki uzyskiwano także w badaniach nad skutecznością leku o właściwościach immunomodulacyjnych – tymozyny- $\alpha$ -1 (Thymalfasin) w profilaktyce trzeciorzędowej [59].

## Terapie o działaniu hamującym włóknienie wątroby

Koncepcja terapii ingerującej w procesy włóknienia, niezależnie od wyjściowo działającego czynnika

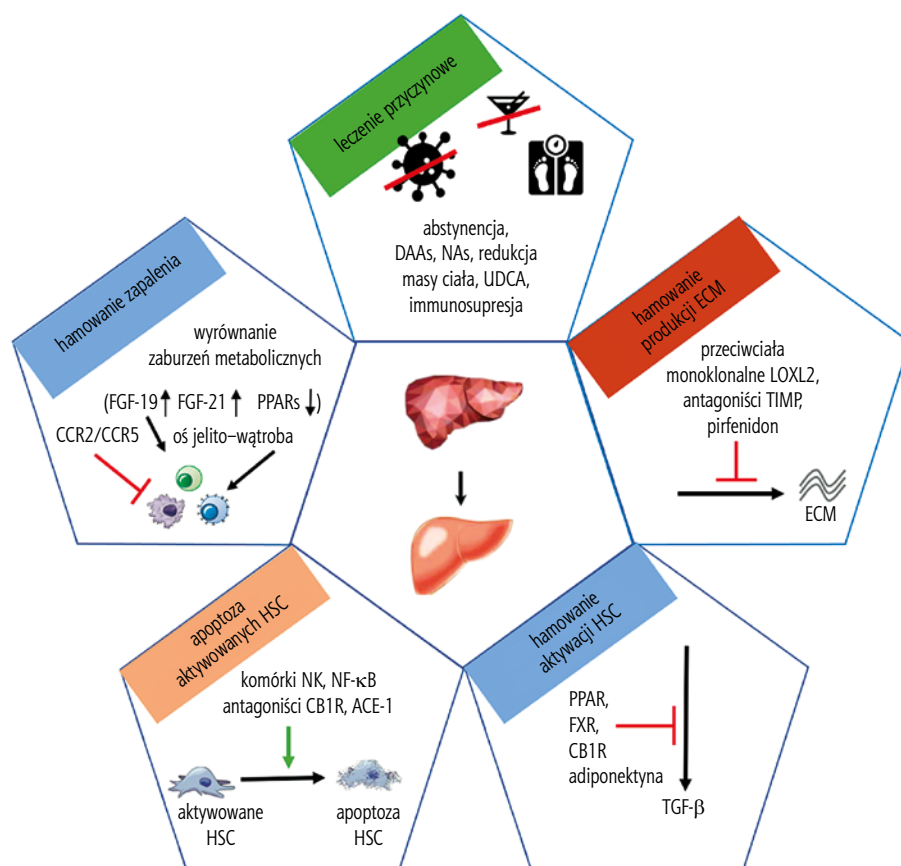
etiologicznego, wydaje się interesująca, ponieważ to właśnie włóknienie jest najważniejszym czynnikiem promującym rozwój HCC. Ponadto dla wielu chorób wątroby nie ma leków, które mogłyby trwale wyeliminować czynnik przyczynowy.

Dotychczas nie udało się wprowadzić do obrotu leku o potwierdzonym działaniu antyfibrotycznym. Wiele badanych wcześniej substancji czynnych nie spełniło pokładanych w nich nadziei. Określono natomiast kierunki działania potencjalnych leków, których skuteczność i bezpieczeństwo wymaga ostatecznego potwierdzenia w badaniach klinicznych. Potencjalne cele, jakie można osiągnąć na drodze do redukcji włóknienia (ryc. 2), to: wygaszenie przewlekłego procesu zapalnego, hamowanie aktywacji lub stymulowanie apoptozy już aktywowanych komórek gwiaździstych (*hepatic stellate cells* – HSC) oraz supresja syntezy składników macierzy zewnątrzkomórkowej (*extracellular matrix* – ECM) [60].

Odpowiedź zapalna wiąże się z aktywacją komórek wydzielających cytokiny prozapalne powodujące aktywację HSC, co prowadzi do wzmożonej produkcji składników ECM. Chemokiny wydzielane przez hepatocyty, komórki gwiaździste, Kupffera oraz śródbłonek powodują mobilizację komórek zapalnych (monocytów, neutrofilów i limfocytów), a ich receptory CCR2 oraz CCR5 odgrywają istotną rolę w promocji stanu zapalnego wątroby. Inhibitory tych receptorów mogą pełnić funkcję w wygaszaniu zapalenia. Lekiem będącym inhibitorem obu tych receptorów jest cenicriviroc [60]. Lek ten początkowo wydawał się skuteczny w redukcji włóknienia u chorych z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (NASH), jednak w badaniu fazy 3 nie osiągnięto zamierzonych celów terapeutycznych i zostało ono przerwane.

Na redukcję procesu zapalnego korzystnie wpływa także wyrównanie towarzyszących mu zaburzeń metabolicznych, takich jak produkcja wolnych kwasów tłuszczowych, lipotoksyczność, gromadzenie trójglicerydów w hepatocytach, stres retikulum endoplazmatycznego, dlatego też pomocne mogą być leki hamujące te procesy [61]. Do takich substancji należą agoniści receptora farnezylowego X (FXR): kwas obeticholowy i tropifeksor, agoniści receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów (*peroxisome proliferator-activated receptors* – PPARs): pioglitazon, elafibranor. Efektywność tych leków w redukcji włóknienia nie została dotąd jednoznacznie i ostatecznie potwierdzona w badaniach klinicznych.

Obiecujące są natomiast wstępne wyniki badań z zastosowaniem analogów czynników wzrostu fibroblastów FGF19 (aldafermin) i FGF21 (pegbelfermin). Te formy czynnika wzrostu mają właściwości endokrynne – są hormonami biorącymi udział w regulacji



**RYCINA 2.** Potencjalne cele terapeutyczne w leczeniu włóknienia wątroby (na podstawie: Chang Y, Li H. Hepatic antifibrotic pharmacotherapy: are we approaching success? J Clin Transl Hepatol 2020; 8: 222-9)

ACE – inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę, CC – receptory chemokin, CB1 – receptor kannabinoidowy, DAAs – leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, NAs – analogi nukleoz(t)ydowe, UDCA – kwas ursodezoksycholowy, HSC – komórki gwiaździste wątroby, ECM – macierz zewnątrzkomórkowa, FRX – receptor farnesylowy X, NK – natural killer, PPARs – receptory aktywowane proliferatorami peroksydomów, peroxisome proliferator-activated receptor, TGF – transformujący czynnik wzrostu, LOXL2 – białko podobne do oksydazy lizylowej 2, TIMP – tkankowe inhibitory metaloproteinaz, FGF – czynnik wzrostu fibroblastów, NF-κB – transkrypcyjny czynnik jądrowy κB.

homeostazy kwasów żółciowych, wpływającymi na syntezę i oksydację kwasów tłuszczowych.

Korzystne efekty obserwowano także przy zastosowaniu agonistów receptora GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) [60]. Substancje te są przedmiotem trwających obecnie badań klinicznych.

Kolejnym potencjalnym kierunkiem działania jest hamowanie aktywacji HSC poprzez wpływ na syntezę transformującego czynnika wzrostu β (TGF-β). Substancjami o takim działaniu są: antagoniści receptora kannabinoidowego CB1, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI), antagoniści receptora angiotensyny II (ARB) lub endoteliny 1, a także inhibitory kinazy tyrozynowej, agoniści FRX oraz PPAR czy adiponektyna [60]. Ich rzeczywista wartość terapeutyczna w omawianym wskazaniu wymaga dalszych badań.

Kierunkiem działania leków antyfibrotycznych może być również eliminacja aktywowanych HSC w mechanizmie apoptozy. Na modelach zwierzęcych potwierdzono taki potencjał w przypadku inhibitorów

NF-κB, np. fraksetyny należącej do grupy kumaryn. Potencjalnym celem może być także kinaza regulująca sygnał apoptozy (ASK1), jednak zastosowanie jej inhibitora – selonsertibu – w badaniach STELLAR nie przyniosło spodziewanych efektów terapeutycznych [60].

Podejmowane są także próby zahamowania nadprodukcji składników ECM z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych blokujących białko podobne do oksydazy lizylowej 2 (*lysyl oxidase-like protein 2* – LOXL2) – symtuzumabu lub też pirfenidonu, jednak dotychczas nie potwierdzono jednoznacznie płynących z tego korzyści [60].

## Estrogeny

W badaniach epidemiologicznych obserwowana jest wyraźnie (nawet trzykrotnie) wyższa częstość występowania HCC u mężczyzn w porównaniu z kobietami. Za czynnik zmniejszający ryzyko uznawane są

estrogeny [62]. Badanie kliniczno-kontrolne, którym objęto 234 kobiety z HCC oraz 282 kobiety zdrowe (grupa kontrolna), wykazało, że stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) związane jest z redukcją ryzyka rozwoju HCC (OR = 0,53). Efekt ten był jeszcze silniej wyrażony u uczestniczek stosujących HTZ dłużej niż 5 lat (OR = 0,36). U kobiet, które stosowały HTZ, nowotwór występował w późniejszym wieku (średnia 64 vs 59 lat) [63].

### Profilaktyczny efekt składników diety

Badania populacyjne obejmujące duże grupy uczestników wykazały, że spożywanie nienasyconych kwasów tłuszczowych, n-3 jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (*polyunsaturated fatty acids* – PUFA), kwasu eikozapentaenowego (*eicosapentaenoic acid* – EPA), dokozaapentaenowego (*docosapentaenoic acid* – DPA) oraz kwasu dokozaheksaenowego (*docosahexaenoic acid* – DHA) wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju HCC (HR = odpowiednio 0,71; 0,64; 0,56; 0,64; 0,56) [64]. Hamowanie rozwoju HCC może być w tym przypadku związane z redukcją ekspresji COX2 oraz TNF [65, 66].

W badaniu kohortowym NIH-AARP obejmującym 495 006 uczestników stwierdzono, że spożywanie białego mięsa (kurczak, indyk, ryby) powoduje redukcję ryzyka rozwoju HCC (HR = 0,52), podczas gdy mięso czerwone (wołowina i wieprzowina) takie ryzyko nasilają (HR = 1,74) [67].

Ryzyko rozwoju HCC zwiększa się u osób z niskim stężeniem witaminy D, 25(OH)D<sub>3</sub> (HR = 1,9) [68]. Wyższe stężenia tej witaminy związane były natomiast z redukcją prawdopodobieństwa rozwoju tego nowotworu (RR = 0,51) [69]. Na modelach zwierzęcych wykazano, że białko VDUP1 (*vitamin D<sub>3</sub> up-regulated protein*) hamuje rozwój HCC poprzez wpływ na TNF i NF-κB [70].

Nadmierne spożycie żelaza może powodować oksydacyjne uszkodzenie DNA zwiększające prawdopodobieństwo ryzyka wystąpienia HCC, nie tylko u osób z hemochromatozą pierwotną, lecz także u pacjentów z chorobami wątroby o innej etiologii. U chorych z cechami syderozy należy ograniczyć spożycie żelaza, a w bardziej zaawansowanych przypadkach rozważyć wykonywanie flebotomii lub stosowanie leków chelatujących [71, 72].

Aminokwasy rozgałęzione (*branched-chain amino acid* – BCAA) wykazują potencjał hamowania rozwoju HCC w modelach zwierzęcych [73]. Efekt ochronny BCAA zaobserwowano także w kohorcie 299 japońskich pacjentów z zakażeniem HCV (RR = 0,45) [74].

W badaniach kohortowych potwierdzono, że spożycie co najmniej 2 filiżanek kawy dziennie redukuje ryzyko HCC o 29–47%. Redukcja tego ryzyka była wy-

rażnie niższa w przypadku spożywania kawy bezkofeiny [75].

Badania nad substancjami pochodzenia roślinnego uchodzącymi w potocznej opinii za chroniące przed nowotworami, takie jak kurkumina, resweratrol, silymaryna, karotenoidy, polifenole zielonej herbaty, nie dały dowodów na ich działanie w zapobieganiu HCC.

### PODSUMOWANIE

Pomimo istotnego postępu, jaki dokonał się w leczeniu przyczynowym przewlekłych zapaleń wątroby, wielu chorym nie udaje się uniknąć rozwoju HCC. Chorzy należący do grup największego ryzyka powinni zostać poddani nadzorowi, który poza okresowym wykonywaniem badań obrazowych, mających na celu wczesne wykrycie już istniejącego nowotworu, mógłby obejmować także elementy profilaktyki jego wystąpienia.

Zalecenia profilaktyczne powinny obejmować zdrowy tryb życia, utrzymywanie prawidłowej masy ciała, a także unikanie spożywania alkoholu.

Zgromadzona dotychczas wiedza na temat substancji wpływających na redukcję ryzyka rozwoju HCC pozwala na rozważenie zastosowania indywidualnie dobranej chemoprofilaktyki. Wyniki badań sugerują korzystne działanie dostępnych i powszechnie stosowanych leków, takich jak statyny, kwas acetylosaliicylowy, metformina. Leki te powinny być wzięte pod uwagę, zwłaszcza u chorych, którzy mają wskazania rejestracyjne do ich stosowania. U chorych z nadciśnieniem tętniczym, przy wyborze leków hipotensyjnych należy rozważyć zastosowanie leków z grupy ACEI lub ARB, które wydają się hamować włóknienie wątroby. U kobiet, u których istnieją stosowne wskazania, można wziąć pod uwagę zastosowanie substytucji estrogenowej.

Ponieważ rozpowszechnione są mity na temat szkodliwości niektórych z wymienionych leków u pacjentów z chorobami wątroby (zwłaszcza statyn i estrogenów), istotna jest edukacja pacjenta i przedstawienie mu potencjalnych korzyści z ich stosowania.

Warto także pamiętać o korzystnym wpływie czynników dietetycznych, takich jak wielonienasycone kwasy tłuszczowe, witamina D, BCAA, kofeina. Pacjent powinien mieć także świadomość potencjalnych korzyści ze stosowania diety bogatej w warzywa oraz faktu, że korzystniejsze jest spożywanie mięsa białego niż czerwonego. U chorych z cechami syderozy wskazane jest ograniczenie podaży żelaza w diecie.

Obecnie prowadzone są liczne badania, zarówno nad złożoną, wielokierunkową patogenezą procesów skutkujących rozwojem HCC, jak i nad lekami, które te procesy mogłyby powstrzymać. Budzą one nadzieję na możliwość podjęcia w przyszłości bardziej efektyw-

nych działań w istotny sposób wpływających na redukcję ryzyka rozwoju HCC.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

## PIŚMIENICTWO

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [06 April 2021].
2. Calvaruso V, Craxi A. Hepatic benefits of HCV cure. *J Hepatol* 2020; 73: 1548-56.
3. Dash S, Aydin Y, Widmer KE, Nayak L. hepatocellular carcinoma mechanisms associated with chronic HCV infection and the impact of direct-acting antiviral treatment. *J Hepatocell Carcinoma* 2020; 7: 45-76.
4. Kim TH, Kim SY, Tang A, Lee JM. Comparison of international guidelines for noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma: 2018 update. *Clin Mol Hepatol* 2019; 25: 245-63.
5. Nakagawa S, Wei L, Song WM, et al. Molecular liver cancer prevention in cirrhosis by organ transcriptome analysis and lysophosphatidic acid pathway inhibition. *Cancer Cell* 2016; 30: 879-90.
6. He ZX, Xiang P, Gong JP, et al. Radiofrequency ablation versus resection for Barcelona clinic liver cancer very early/early stage hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12: 295-303.
7. Fujiwara N, Friedman SL, Goossens N, Hoshida Y. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine. *J Hepatol* 2018; 68: 526-49.
8. Bangaru S, Marrero JA, Singal AG. Review article: new therapeutic interventions for advanced hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 78-89.
9. Nakagawa S, Wei L, Song WM, et al. Molecular liver cancer prevention in cirrhosis by organ transcriptome analysis and lysophosphatidic acid pathway inhibition. *Cancer Cell* 2016; 30: 879-90.
10. Levvero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016; 64: S84-101.
11. Su TH, Hu TH, Chen CY, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver Int* 2016; 36: 1755-64.
12. Kim WR, Loomba R, Berg T, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cancer* 2015; 121: 3631-8.
13. Cho JY, Paik YH, Sohn W, et al. Patients with chronic hepatitis B treated with oral antiviral therapy retain a higher risk for HCC compared with patients with inactive stage disease. *Gut* 2014; 63: 1943-50.
14. Kim JH, Sinn DH, Kang W, et al. Low-level viremia, and the increased risk of hepatocellular carcinoma in patients receiving entecavir treatment. *Hepatology* 2017; 66: 335-43.
15. Pradat P, Virlogeux V, Trépo E. Epidemiology and elimination of HCV-related liver disease. *Viruses* 2018; 10: 545.
16. Baumert TF, Juhling F, Ono A, Hoshida Y. Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma in the era of new generation antivirals. *BMC Med* 2017; 15: 52.
17. Nahon P, Bourcier V, Layese R, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology* 2017; 152: 142-56 e2.
18. 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.e1.
19. Aydin Y, Chatterjee A, Chandra PK, et al. Interferon-alpha-induced hepatitis C virus clearance restores p53 tumor suppressor more than direct-acting antivirals. *Hepatol Commun* 2017; 1: 256-69.
20. 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.
21. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, et al. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet* 2014; 384: 755-65.
22. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 369-80.
23. 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.e1.
24. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med* 2017; 15: 45.
25. Park EJ, Lee JH, Yu GY, et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell* 2010; 140: 197-208.
26. Tilg H, Hotamisligil GS. Nonalcoholic fatty liver disease: cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology* 2006; 131: 934-45.
27. Nakagawa H, Umemura A, Taniguchi K, et al. ER stress cooperates with hypernutrition to trigger TNF-dependent spontaneous HCC development. *Cancer Cell* 2014; 26: 331-43.
28. Loo TM, Kamachi F, Watanabe Y, et al. Gut microbiota promotes obesity-associated liver cancer through PGE2-mediated suppression of antitumor immunity. *Cancer Discov* 2017; 7: 522-38.
29. Yang Y, Zhang D, Feng N, et al. Increased intake of vegetables, but not fruit, reduces risk for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2014; 147: 1031-42.
30. Wen CP, Lin J, Yang YC, et al. Hepatocellular carcinoma risk prediction model for the general population: the predictive power of transaminases. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1599-611.
31. Longo J, van Leeuwen JE, Elbaz M. Statins as anticancer agents in the era of precision medicine. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 5791-800.
32. Cao Z, Fan-Minogue H, Bellovin DI, et al. MYC phosphorylation, activation, and tumorigenic potential in hepatocellular carcinoma are regulated by HMG-CoA reductase. *Cancer Res* 2011; 71: 2286-97.
33. Ghalali A, Martin-Renedo J, Hogberg J, Stenius U. Atorvastatin decreases HBx-induced phospho-Akt in hepatocytes via P2X receptors. *Mol Cancer Res* 2017; 15: 714-22.
34. Relja B, Meder F, Wang M, et al. Simvastatin modulates the adhesion and growth of hepatocellular carcinoma cells via decrease of integrin expression and ROCK. *Int J Oncol* 2011; 38: 879-85.
35. Wang J, Tokoro T, Higa S, Kitajima I. Anti-inflammatory effect of pitavastatin on NF-kappaB activated by TNF-alpha in hepatocellular carcinoma cells. *Biol Pharm Bulletin* 2006; 29: 634-9.
36. Kah J, Wustenberg A, Keller AD, et al. Selective induction of apoptosis by HMG-CoA reductase inhibitors in hepatoma cells and dependence on p53 expression. *Oncol Rep* 2012; 28: 1077-83.
37. Wang W, Zhao C, Zhou J, et al. Simvastatin ameliorates liver fibrosis via mediating nitric oxide synthase in rats with non-alcoholic steatohepatitis-related liver fibrosis. *PLoS One* 2013; 8: e76538.

38. Kim G, Jang SY, Han E, et al. Effect of statin on hepatocellular carcinoma in patients with type 2 diabetes: a nationwide nested case-control study. *Int J Cancer* 2017; 140: 798-806.
39. Tsan YT, Lee CH, Wang JD, Chen PC. Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. *J Clin Oncol* 2012; 30: 623-30.
40. Tsan YT, Lee CH, Ho WC, et al. Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1514-21.
41. 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.
42. Lee TY, Wu JC, Yu SH, et al. The occurrence of hepatocellular carcinoma in different risk stratifications of clinically non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Cancer* 2017; 141: 1307-14.
43. Zhou YY, Zhu GQ, Wang Y, et al. Systematic review with network meta-analysis: statins and risk of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 21753-62.
44. Chang Y, Liu Q, Zhou Z, et al. Can statin treatment reduce the risk of hepatocellular carcinoma? A systematic review and meta-analysis. *Technol Cancer Res Treat* 2020; 19: 1533033820934881.
45. Li X, Sheng L, Liu L, et al. Statin and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus or hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2020; 20: 98.
46. Simon TG, Duberg AS, Aleman S, et al. Lipophilic statins and risk for hepatocellular carcinoma and death in patients with chronic viral hepatitis: results from a nationwide Swedish population. *Ann Intern Med* 2019; 171: 318-27.
47. Zheng L, Yang W, Wu F, et al. Prognostic significance of AMPK activation and therapeutic effects of metformin in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5372-80.
48. Zhou X, Chen J, Yi G, et al. Metformin suppresses hypoxia-induced stabilization of HIF-1alpha through reprogramming of oxygen metabolism in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 873-84.
49. Buzzai M, Jones RG, Amaravadi RK, et al. Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth. *Cancer Res* 2007; 67: 6745-52.
50. DePeralta DK, Wei L, Ghoshal S, et al. Metformin prevents hepatocellular carcinoma development by suppressing hepatic progenitor cell activation in a rat model of cirrhosis. *Cancer* 2016; 122: 1216-27.
51. Ma S, Zheng Y, Xiao Y, et al. Meta-analysis of studies using metformin as a reducer for liver cancer risk in diabetic patients. *Medicine* 2017; 96: e6888.
52. Lok AS, Everhart JE, Wright EC, et al. Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 840-9.
53. Bruix J, Poynard T, Colombo M, et al. Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 1990-9.
54. Petrick JL, Sahasrabudhe VV, Chan AT, et al. NSAID use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: the liver cancer pooling project. *Cancer Prev Res* 2015; 8: 1156-62.
55. Chen H, Cai W, Chu ES, et al. Hepatic cyclooxygenase-2 overexpression induced spontaneous hepatocellular carcinoma formation in mice. *Oncogene* 2017; 36: 4415-26.
56. Leahy KM, Koki AT, Masferrer JL. Role of cyclooxygenases in angiogenesis. *Curr Med Chem* 2000; 7: 1163-70.
57. Loo TM, Kamachi F, Watanabe Y, et al. Gut microbiota promotes obesity-associated liver cancer through PGE2-mediated suppression of antitumor immunity. *Cancer Discov* 2017; 7: 522-38.
58. Takami Y, Eguchi S, Tateishi M, et al. A randomised controlled trial of meloxicam, a Cox-2 inhibitor, to prevent hepatocellular carcinoma recurrence after initial curative treatment. *Hepatol Int* 2016; 10: 799-806.
59. He C, Peng W, Li C, Wen TF. Thymalfasin, a promising adjuvant therapy in small hepatocellular carcinoma after liver resection. *Medicine* 2017; 96: e6606.
60. Chang Y, Li H. Hepatic antifibrotic pharmacotherapy: are we approaching success? *J Clin Transl Hepatol* 2020; 8: 222-9.
61. Arab JP, Arrese M, Trauner M. Recent insights into the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Pathol* 2018; 13: 321-50.
62. Zheng B, Zhu YJ, Wang HY, Chen L. Gender disparity in hepatocellular carcinoma (HCC): multiple underlying mechanisms. *Sci China Life Sci* 2017; 60: 575-84.
63. Hassan MM, Botrus G, Abdel-Wahab R, et al. Estrogen replacement reduces risk and increases survival times of women with hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1791-9.
64. Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, et al. Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1468-75.
65. Lim K, Han C, Dai Y, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit hepatocellular carcinoma cell growth through blocking beta-catenin and cyclooxygenase-2. *Mol Cancer Ther* 2009; 8: 3046-55.
66. Weylandt KH, Krause LF, Gomolka B, et al. Suppressed liver tumorigenesis in fat-1 mice with elevated omega-3 fatty acids is associated with increased omega-3 derived lipid mediators and reduced TNF-alpha. *Carcinogenesis* 2011; 32: 897-903.
67. Freedman ND, Cross AJ, McGlynn KA, et al. Association of meat and fat intake with liver disease and hepatocellular carcinoma in the NIH-AARP cohort. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1354-65.
68. Wong GL, Chan HL, Chan HY, et al. Adverse effects of vitamin D deficiency on outcomes of patients with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 783-90, e781.
69. Fedirko V, Duarte-Salles T, Bamia C, et al. Prediagnostic circulating vitamin D levels and risk of hepatocellular carcinoma in European populations: a nested case-control study. *Hepatology* 2014; 60: 1222-30.
70. Kwon HJ, Won YS, Suh HW, et al. Vitamin D3 upregulated protein 1 suppresses TNF-alpha-induced NF-kappaB activation in hepatocarcinogenesis. *J Immunol* 2010; 185: 3980-9.
71. Kato J, Miyanishi K, Kobune M, et al. Long-term phlebotomy with low-iron diet therapy lowers risk of development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2007; 42: 830-6.
72. Saeki I, Yamamoto N, Yamasaki T, et al. Effects of an oral iron chelator, deferasirox, on advanced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 8967-77.
73. Takegoshi K, Honda M, Okada H, et al. Branched-chain amino acids prevent hepatic fibrosis and development of hepatocellular carcinoma in a non-alcoholic steatohepatitis mouse model. *Oncotarget* 2017; 8: 18191-205.
74. Kawaguchi T, Shiraishi K, Ito T, et al. Branched-chain amino acids prevent hepatocarcinogenesis and prolong survival of patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1012-8.
75. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, et al. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7: e013739.

## PRACA POGLĄDOWA

# Diagnostyka i leczenie ropni wątroby

## Diagnosis and management of liver abscesses

Dorota Kozielowicz

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

**ADRES DO KORESPONDENCJI:** dr hab. n. med. Dorota Kozielowicz, prof. UMK, Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarski Collegium Medicum im. L. Rydygiera, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, ul. Św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, tel./faks: +48 52 3255605, e-mail: d.kozielowicz@wsoz.pl

## STRESZCZENIE

Ropnie wątroby występują rzadko, ale stanowią zagrażające życiu powikłania zakażeń bakteryjnych lub zarażenia *Entamoeba histolytica*. Ropnie pełzakowe przeważają w Azji Południowo-Wschodniej i Afryce, w Europie i Ameryce Północnej nadal 80% przypadków to ropnie bakteryjne. W artykule omówiono aktualne podejście do diagnostyki i leczenia dwóch najczęściej występujących rodzajów ropni wątroby. Zastosowanie drenażu przezskórnego pod kontrolą ultrasonografii lub tomografii komputerowej w połączeniu z antybiotykoterapią jest zalecanym sposobem leczenia bakteryjnych ropni wątroby. Rozpoznanie ropnia pełzakowego opiera się na identyfikacji swoistych przeciwciał w surowicy za pomocą testów serologicznych. Za podstawową terapię uznaje się pochodne nitroimidazolu, głównie metronidazol, tinidazol, oraz leki kontaktowe, takie jak paromomycyna, stosowane w celu eradykacji cyst pierwotniaka ze światła jelita grubego. Terapeutyczny drenaż przezskórny należy rozważyć u pacjentów bez klinicznej odpowiedzi na stosowaną przez 5–7 dni antybiotykoterapię, z wysokim ryzykiem pęknięcia ropnia lub w przypadku koinfekcji bakteryjnej.

**SŁOWA KLUCZOWE:** bakteryjny ropień wątroby, pełzakowy ropień wątroby, pełzak czerwonki.

## ABSTRACT

Liver abscesses are rare but a life-threatening complications of bacterial or *Entamoeba histolytica* infections. Amoebic abscesses dominate in South-East Asia and Africa but in Europe and North America still 80% of cases are pyogenic abscesses. This paper discusses the current diagnostic and management approach of two most often liver abscesses. The use of ultrasound- or computed tomography-guided percutaneous drainage combined with antibiotics is an appropriate way to treat the bacterial liver abscesses. The diagnosis of amoebic abscess repose on identification of specific antibodies in the serum by variety of serologic tests. Metronidazole or tinidazole are the standard therapeutic drugs followed by a luminal agent such as paromomycin. Therapeutic percutaneous drainage should be considered in patients with no clinical response to antibiotics within 5 to 7 days, in those with a high risk of abscess rupture or in cases of bacterial coinfection of amoebic liver abscess.

**KEY WORDS:** pyogenic liver abscess, amoebic liver abscess, *Entamoeba histolytica*.

## WSTĘP

Pierwsze opisy ropni wątroby pochodzące z ok. 400 r. p.n.e. zawdzięczamy Hipokratesowi, ale poznanie ich etiologii, metod diagnozowania i leczenia nastąpiło dopiero w XX wieku [1]. Ropnie wątroby występują rzadko, ale stanowią zagrażające życiu powikłania zakażeń bakteryjnych lub zarażenia *Entamoeba histolytica*. Wiek i choroby współistniejące (cukrzyca, marskość wątroby, niedożywienie) zwiększają ryzyko ich rozwoju. U osób z deficytem immunologicznym wynikającym z prowa-

dzonej chemioterapii, leczenia immunosupresyjnego po transplantacji narządów, zespołu nabytego niedoboru odporności coraz częściej rozpoznawane są ropnie wątroby wywołane przez grzyby i drobnoustroje oportunistyczne [1]. W Azji Południowo-Wschodniej i Afryce przeważają ropnie pełzakowe. W Europie i Ameryce Północnej nadal 80% stanowią ropnie bakteryjne, ale w związku z coraz większą liczbą wyjazdów turystycznych i pobytów zawodowych w rejonach subtropikalnych i międzyzwrotnikowych zwiększa się zagrożenie zawleczenia z tych obszarów pełzaka czerwonki.

## BAKTERYJNE ROPNIE WĄTROBY

### Etiologia

Czynnikami etiologicznymi ropni wątroby są Gram-ujemne bakterie tlenowe oraz bakterie beztlenowe stanowiące głównie mikrobiotę jelitową. Do najczęściej izolowanych patogenów należą: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, mikroaerofilne streptokoki. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus* są identyfikowane, gdy źródło infekcji stanowi infekcyjne zapalenie wsierdza lub zmiany zapalne zębów i przyzębia [1]. *Klebsiella pneumoniae* jest często izolowana w rejonach Azji Południowo-Wschodniej u osób z rakiem jelita grubego, ale rozpowszechnienie tego patogenu wzrasta również w Ameryce Północnej i Europie. Przebieg kliniczny jest cięższy niż w przypadku ropni wywołanych przez inne bakterie, co wynika ze zwiększonej zjadliwości drobnoustroju, związanej z obecnością serotypu K1 otoczki [2–4]. Chroni ona bakterię przed fagocytozą dokonywaną przez neutrofile i odpowiada za zatoki bakteryjne w gałce ocznej i mózgu [4]. Również w tym regionie świata u osób pracujących w bliskim kontakcie z ziemią i wodą (np. na polach ryżowych), z chorobami przewlekłymi (cukrzyca, niewydolność wątroby lub nerek, talasemia) występuje ryzyko zakażenia *Burkholderia pseudomallei* i powstania głęboko zlokalizowanych ropni nie tylko w wątrobie, lecz także w śledzionie i innych narządach. Melioidoza występuje endemicznie w Tajlandii, Kambodży i północnej Australii [5].

### Epidemiologia

Bakteryjne ropnie wątroby występują na świecie, choć ich rozpowszechnienie jest bardzo zróżnicowane

geograficznie. Od kilkunastu lat widoczna jest globalna tendencja do wzrostu częstości ich występowania. W Stanach Zjednoczonych zapadalność wynosiła 2,7/100 tysięcy mieszkańców w 1994 r., a 4,1/100 tysięcy mieszkańców w 2005 r. Na Tajwanie częstość występowania bakteryjnych ropni wątroby jest ogólnie wyższa niż w USA, ale i tutaj stwierdzono wzrost z 10,83/100 tysięcy mieszkańców w 2000 r. do 15,45/100 tysięcy mieszkańców w 2011 r. W Danii między 1997 a 2002 rokiem zapadalność wzrosła z 0,6 do 1,8/100 tysięcy mieszkańców [6, 7].

Ropnie wątroby mogą być pojedyncze lub mnogie. Ropnie żółciopochodne są najczęściej mnogie i zajmują oba płaty wątroby, natomiast zmiany szerzące się poprzez żyłę wrotną, ciągłość lub w wyniku urazu pojedyncze i najczęściej lokalizują się w prawym płacie wątroby (ok. 60–70% przypadków), następnie w obu płatach wątroby (ok. 25% przypadków) i najrzadziej wyłącznie w jej lewym płacie (15% przypadków) [8]. W tabeli 1 przedstawiono drogi zakażenia i przyczyny ropni wątroby. Źródłem ok. 30–50% ropni wątroby są choroby dróg żółciowych [1, 9]. U 15–40% chorych nie udaje się ustalić przyczyny [1, 10]. Czynnikiem ryzyka rozwoju ropni kryptogennych są źle kontrolowana cukrzyca i rak jelita grubego. Rozpoznaje się je odpowiednio u 15% i 24% pacjentów z ropniami wątroby o nieustalonym źródle pochodzenia [1, 11]. Nawroty ropni wątroby są częste u osób z chorobami dróg żółciowych. Śmiertelność z powodu ropni wątroby w krajach rozwiniętych szacuje się na 2–19% [1, 12]. Do czynników zwiększających ryzyko zgonu zalicza się: starszy wiek w momencie zachorowania, wstrząs, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, stany niedoboru odporności, ciężką hipalbuminemię

TABELA 1. Drogi szerzenia się i przyczyny bakteryjnych ropni wątroby

| Drogi żółciowe                                                                                                                                                          | Jatrogenne uszkodzenie wątroby lub dróg żółciowych                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| zapalenie dróg żółciowych<br>kamica pęcherzyka żółciowego i/lub przewodowa<br>rak dróg żółciowych<br>niedokrwienie dróg żółciowych<br>wrodzone anomalie dróg żółciowych | biopsja wątroby<br>nieodpowiednie stentu umieszczonego w drogach żółciowych lub naczyniach wątroby<br>powikłanie po pankreatoduodenektomii, transplantacji wątroby, ablacji przezskórnej lub tętniczej chemoembolizacji |
| Żyła wrotna                                                                                                                                                             | Tętnica wątrobowa                                                                                                                                                                                                       |
| zapalenie wyrostka robaczkowego<br>zapalenie uchyłków jelita grubego<br>choroba Leśniowskiego-Crohna                                                                    | zakażenia zębopochodne<br>zakażenia w obrębie nosa, gardła, ucha<br>infekcyjne zapalenie wsierdza<br>odmiedniczkowe zapalenie nerek                                                                                     |
| Przez ciągłość z sąsiednich narządów                                                                                                                                    | Wtórne zakażenia                                                                                                                                                                                                        |
| ropniak pęcherzyka żółciowego<br>perforacja wrzodu żołądka lub dwunastnicy<br>ropień podprzeponowy                                                                      | torbieli wątroby<br>torbieli dróg żółciowych<br>ognisk przerzutów nowotworowych                                                                                                                                         |
| Urazy wątroby                                                                                                                                                           | Kryptogenne                                                                                                                                                                                                             |

minem, cukrzycę, nowotwory, nieskuteczny drenaż chirurgiczny [1].

## Obraz kliniczny

Dolegliwości towarzyszące ropniom wątroby, takie jak gorączka, dreszcze, nadmierna potliwość, złe samopoczucie ogólne, utrata masy ciała i ból brzucha, zlokalizowany w górnym, prawym kwadrancie, są często niecharakterystyczne. Początek choroby może być podstępny, zwłaszcza u starszych osób. Pierwsze mogą wystąpić objawy zakażenia pierwotnego, np. zapalenia uchyłków jelita grubego lub zapalenia wyrostka robaczkowego. Nierzadko, zwłaszcza pojedyncze, ropnie wątroby przez długi czas mają przebieg bezobjawowy lub wywołują objawy mało charakterystyczne. Mnogie ropnie wątroby częściej związane są z bardziej burzliwym przebiegiem i objawami ostrej ogólnoustrojowej reakcji zapalnej. Czasami jedynym objawem jest gorączka o nieustalonej przyczynie [1]. W badaniu fizykalnym wątroba jest zazwyczaj powiększona i bolesna. Żółtaczka jest późnym objawem ropni wątroby z wyjątkiem przypadków, gdy są one następstwem ropnego zapalenia dróg żółciowych. Stwierdzenie typowej dla zapalenia dróg żółciowych triady Charcota (ból w prawym podżebrzu, żółtaczka, gorączka) nakazuje w diagnostyce różnicowej uwzględnić ropień wątroby [13]. Dla zakażenia wywołanego przez *Klebsiella pneumoniae*, oprócz symptomów opisanych powyżej, charakterystyczne są objawy będące następstwem bakteryjnych zatorów w gałce ocznej (*endophthalmitis*), oponach mózgowo-rdzeniowych i mózgu (*meningoencephalitis*), a także powięzi (martwicze zapalenie powięzi – *necrotizing fascitis*). Niestety mogą się one utrzymywać nawet po skutecznym miejscowym leczeniu ropnia [4].

## Diagnostyka

Wyniki badań laboratoryjnych nie są charakterystyczne. U ok. 2/3 pacjentów stwierdza się leukocytozę obojętnochłonną i towarzyszącą jej niedokrwistość wynikającą z przewlekłego zakażenia. Podwyższone stężenia białka C-reaktywnego (CRP) i prokalcytoniny to wykładniki toczącego się bakteryjnego procesu zapalnego. Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, bilirubiny i aminotransferaz oraz obniżony poziom albumin świadczą o stopniu uszkodzenia mięszu wątroby i ciężkości przebiegu choroby [1].

Podstawą rozpoznania ropni wątroby są badania obrazowe. Na zdjęciu rentgenograficznym (RTG) przeglądowym klatki piersiowej może być widoczny poziom powietrza w jamie ropnia, płyn w prawej jamie opłucnowej i uniesienie prawej kopuły przepony. Prefe-

rowaną, wstępną metodą diagnozowania ropni wątroby jest ultrasonografia jamy brzusznej (USG). Jej zaletą jest szeroka dostępność, nieinwazyjność i możliwość oceny zarówno wątroby pod kątem obecności w niej zmian ogniskowych i ich charakteru, jak i pozostałych narządów jamy brzusznej w poszukiwaniu źródła zakażenia. Tomografia komputerowa z kontrastem jest pomocna w identyfikacji innych ropni obecnych w jamie brzusznej. Ultrasonografia i tomografia komputerowa jamy brzusznej pozwalają zdiagnozować ropnie wątroby w ponad 90% przypadków i nierzadko ustalić także ich etiologię [14]. Obraz ropnia w obu badaniach zależy od jego stadium. Cholangio-MRI i endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna są wykorzystywane do określenia miejsca i przyczyny niedrożności dróg żółciowych, a to drugie badanie również do ich stentowania i drenażu [1]. Kolonoskopia jest pomocna w wykrywaniu źródeł zakażenia zlokalizowanych poza drogami żółciowymi, w tym nieswoistych zapaleń jelit i nowotworów jelita grubego [15].

## Leczenie

### Antybiotykoterapia

Empiryczna antybiotykoterapia pozajelitowa o szerokim spektrum działania jest jedną z podstawowych metod leczenia ropni wątroby. Powinna być rozpoczęta natychmiast po rozpoznaniu i pobraniu krwi do badań mikrobiologicznych. Wybór antybiotyku musi uwzględniać potencjalne źródło zakażenia i obejmować tlenowe pałeczki Gram-ujemne i ziarniaki Gram-dodatnie (piperacylina/tazobaktam, amoksycylina + kwas klawulanowy, cefalosporyny trzeciej generacji – cefotaksym, ceftriakson – w monoterapii lub w połączeniu z aminoglikozydem – gentamycyna) [16–18]. Antybiotyki aktywne w stosunku do bakterii beztlenowych, np. metronidazol, są stosowane w przypadku stwierdzenia braku efektów dotychczasowego leczenia lub podejrzenia ropnia pełzakowego. Cefalosporyny trzeciej generacji zaleca się osobom starszym oraz z zaburzeniami czynności nerek. W melioidozie antybiotykiem z wyboru jest ceftazydym [5]. Bakterie, zwłaszcza z rodziny *Enterobacteriaceae*, mogą być odporne na antybiotyki stosowane w empirycznym schemacie leczenia, dlatego bardzo ważna jest wczesna identyfikacja drobnoustroju na podstawie posiewu krwi i/lub aspiratu z ropnia i modyfikacja terapii zgodnie z wynikiem antybiogramu. Odsetek dodatnich wyników konwencjonalnych posiewów nie jest zadowalający. Neill i wsp. w materiale obejmującym 132 chorych zidentyfikowali drobnoustroje na podstawie wyniku posiewu krwi lub aspiratu z ropnia odpowiednio w 25% i 34% przypadków [10]. Podkreśla się coraz większe znaczenie metod biologii



molekularnej w identyfikacji bakterii, zwłaszcza w czasie stosowania antybiotykoterapii, i gdy uzyskiwane wyniki posiewów są negatywne. Wykorzystuje się do tego celu rybotypowanie, czyli analizę genów kodujących rybosomalne RNA (rRNA). Najczęściej oznacza się sekwencję genów kodujących regiony zmienne 16S rRNA [19, 20]. W powyższej pracy tylko w 17,6% próbek z użyciem tej metody uzyskano rezultat negatywny [10]. Antybiotykoterapia powinna być stosowana przez minimum 2(4) do 6 tygodni. Nie ma jednolitych wytycznych dotyczących całkowitego czasu leczenia i dróg podania leku. Z reguły po wstępnej terapii dożylniej następuje kontynuacja antybiotykoterapii w formie doustnej [16–18]. Izolowana antybiotykoterapia jest skuteczna tylko u kilku procent pacjentów, najczęściej tych z małymi, licznymi ropniami, których wielkość nie przekracza 3–5 cm, mimo że nie ma ogólnego konsensusu dotyczącego takiego postępowania. Hope i wsp. udowodnili 100-procentową skuteczność antybiotykoterapii w przypadku jednokomorowych ropni nieprzekraczających 3 cm [16]. W analizie obejmującej 176 przypadków ropni wątroby nieprzekraczających 5 cm wykazano 80-procentową skuteczność antybiotykoterapii [17]. Większość chorych wymaga jednak, oprócz antybiotykoterapii, dodatkowych metod leczenia, głównie zabiegów przezskórnych wykonywanych pod kontrolą ultrasonografii lub tomografii komputerowej.

### Przezskórna aspiracja igłowa

Przezskórna aspiracja igłowa (*percutaneous needle aspiration* – PNA) pod kontrolą ultrasonograficzną lub tomografii komputerowej jest wykorzystywana do pobrania treści ropnia do badań mikrobiologicznych w celu określenia jego czynnika etiologicznego i lekowrażliwości. Stwierdzenie żółci w pobranej treści świadczy o połączeniu ropnia z drogami żółciowymi i wskazuje na konieczność poszukiwania przyczyny przeszkody utrudniającej odpływ żółci. Najczęściej okazuje się nią kamica, nowotwory lub wcześniej nierozpoznane choroby, takie jak stwardniające lub niedokrwiennie zapalenie dróg żółciowych [21]. Przezskórna aspiracja igłowa stanowi także metodę leczenia małych, pojedynczych ropni nieprzekraczających 5 cm. Miłek i wsp. w pracy stwierdzili wysoką skuteczność pojedynczego zabiegu w przypadku ropni, których objętość nie przekraczała 3 cm<sup>3</sup>. Tylko u 3 chorych konieczne było jej powtórne przeprowadzenie [22].

### Przezskórny drenaż ropnia

Przezskórny drenaż ropnia (*percutaneous catheter drainage* – PCD) został wykorzystany w leczeniu ropni wątroby po raz pierwszy w Hongkongu w 1953 r.

[23]. Metaanaliza uwzględniająca pięć kontrolowanych badań z randomizacją obejmująca 306 pacjentów wykazała, że wyniki u pacjentów leczonych PCD były lepsze niż u pacjentów leczonych PNA pod względem czasu do uzyskania poprawy klinicznej i osiągnięcia 50-procentowego zmniejszenia wielkości jamy ropnia, natomiast nie stwierdzono istotnych różnic w czasie trwania hospitalizacji oraz powikłań związanych z zabiegiem [24]. Według polskich autorów PCD pod kontrolą ultrasonograficzną jest skuteczną metodą leczenia pojedynczych ropni wątroby, których objętość nie przekracza 5 cm<sup>3</sup> [22].

Ropnie o nieregularnym kształcie, w tym klepsydrowate, wymagają zastosowania wielu drenów w celu opróżnienia każdej z jego jam [25].

Drenaż hybrydowy stanowiący połączenie drenażu przezskórnego z endoskopowym jest metodą z wyboru w leczeniu ropni wątroby, które powstały w wyniku mechanicznej niedrożności dróg żółciowych. W pierwszym etapie przeprowadzany jest drenaż ropnia, a następnie endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna w celu odbarczenia dróg żółciowych [22].

### Chirurgia otwarta jamy brzusznej

Znaczenie chirurgicznego drenażu (otwartego) w leczeniu ropni wątroby w ostatnich latach zmalało na rzecz drenaży przezskórnych. Nadal jednak zdarzają się sytuacje kliniczne, które są wskazaniem do przeprowadzenia otwartego zabiegu chirurgicznego. Należą do nich bardzo duże (> 5 cm) lub wielokomorowe ropnie, nieudany drenaż przezskórny, obecność zakażenia w obrębie jamy brzusznej wymagającego leczenia operacyjnego [16, 26].

We wszystkich przypadkach obowiązującą zasadą jest poszukiwanie i leczenie przyczyny ropnia wątroby.

## PEŁZAKOWY ROPIEŃ WĄTROBY

### Etiologia

*Entamoeba histolytica* (E.h.) jest inwazyjnym, cho-robotwórczym pierwotniakiem wywołującym pełzakowicę. Został on po raz pierwszy opisany przez F. Löschę jako *Amoeba coli* w 1875 r., natomiast obecną nazwę zawdzięcza F. Schaudinn, który w 1903 r. dokonał jego ostatecznej identyfikacji [27]. Z kolei C. Dobell opisał pierwszy cykl życiowy E.h. w 1928 r. [28]. Spośród ośmiu gatunków ludzkich pełzaków jelitowych (*E. histolytica*, *E. dispar*, *E. moshkovskii*, *E. hartmanni*, *E. bangladeshi*, *E. polecki* zwanego także *E. chattoni*, *E. hartmanni* i *E. gingivalis*) początkowo tylko E.h. był uważany za patogenny dla człowieka. Shimokawa i wsp. wykazali w 2012 r., że również

*E. moshkovskii* może wywoływać biegunkę [27]. *Entamoeba histolytica* występuje w dwóch postaciach: inwazyjnej cysty wydalanej z kałem i trofozoitu bytującego w świetle jelita grubego i innych tkankach człowieka. Wśród gatunków zarażających ludzi i kolonizujących jelito trzy są jednakowe pod względem morfologicznym (*E. histolytica*, *E. dispar*, *E. moshkovskii*). Dotyczy to zarówno ich cyst, jak i trofozoitów. W przypadku *E. bangladeshi* podobieństwo dotyczy wyłącznie trofozoitów [27]. Dzięki technikom molekularnym i immunologicznym udało się je wyodrębnić, co niewątpliwie miało wpływ na ocenę częstości występowania *E.h.* na świecie. Według wcześniejszych danych Światowej Organizacji Zdrowia ok. 500 mln ludzi na świecie było zarażonych pierwotniakiem, u ponad 50 mln z nich występowały objawy choroby, a ok. 100 tysięcy umierało, głównie w krajach tropikalnych i o niskim standardzie sanitarnym [29]. Obecnie przyjmuje się, że za zarażenia bezobjawowe odpowiada głównie niepatogeny gatunek *E. dispar* i w mniejszym stopniu *E. moshkovskii*, który może powodować łagodne objawy żołądkowo-jelitowe. Częstość występowania zarażeń *E.h.* szacuje się na 5 mln przypadków, ale śmiertelność nadal na 100 tysięcy przypadków rocznie [27].

## Epidemiologia

Regionami o najwyższym wskaźniku zarażeń *E.h.* są Afryka, Indie, Ameryka Południowa i Meksyk [30]. W krajach rozwiniętych zarażenie dotyczy głównie imigrantów oraz osób powracających z regionów endemicznych (turyści, misjonarze, osoby przebywające zawodowo przez krótszy lub dłuższy czas). Transmisja *E.h.* następuje drogą pokarmową, w wyniku spożycia wody lub pokarmów zanieczyszczonych cystami pierwotniaka, lub seksualną u homoseksualnych mężczyzn [31–33]. Osoby młode, stosujące glikokortykosteroidy, niedożywione, zakażone HIV, chorujące na nowotwory oraz kobiety w ciąży są bardziej podatne na zarażenie *E.h.* i cięższy przebieg choroby [34].

Pełzakowe zapalenie jelita grubego występuje prawie z identyczną częstością u mężczyzn i kobiet, podczas gdy ropień wątroby 10-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet i rozpoznawany jest przede wszystkim u osób między 18. a 50. rokiem życia [28, 31]. Przyczyna tej dysproporcji nie jest dokładnie poznana. Wskazuje się, że zwiększone spożycie alkoholu prowadzące do uszkodzenia hepatocytów może być czynnikiem predysponującym do zarażenia u mężczyzn. Względny niedobór żelaza i czynniki hormonalne u kobiet w wieku rozrodczym mogą chronić przed uogólnieniem infekcji [35, 36]. Zgony są skutkiem ciężkich powikłań związanych z postacią jelitową lub pozajelitową pełzakowicy. Po malarii i schistosomatozie pełzakowica sta-

nowi trzecią przyczynę zgonów na świecie z powodu chorób pasożytniczych [27].

## Obraz kliniczny

Ponad 90% zarażeń *E. histolytica* przebiega bezobjawowo. Inwazyjna postać jelitowa może powodować trwające przez wiele tygodni skurcze, bóle brzucha, wodnistą lub krwistą biegunkę i utratę masy ciała. Manifestacje pozajelitowe zarażenia dotyczą wątroby, płuc, osierdza, śledziony, skóry lub układu nerwowego [31, 32, 37]. Pełzakowy ropień wątroby jest najczęstszą pozajelitową manifestacją infekcji i dotyka 2–5% osób zarażonych [38]. Może rozwijać się wiele miesięcy, lat po powrocie z rejonów endemicznych, dlatego też ważne jest dokładne przeprowadzenie badania podmiotowego. Jednak u ok. 80% pacjentów objawy pojawiają się w ciągu 2–4 tygodni od ekspozycji i są to głównie gorączka, tępy i stały ból w prawym, górnym kwadrancie brzucha lub nadbrzuszu oraz kaszel. U pacjentów z podostrym przebiegiem obserwuje się zmniejszenie masy ciała, rzadziej gorączkę i ból brzucha. Objawy żołądkowo-jelitowe, głównie nudności, wymioty, biegunka lub zaparcia i wzdęcia brzucha, występują u ok. 10–35% chorych. W badaniu fizykalnym stwierdza się powiększenie i tkiwość wątroby przy palpacji [28].

Rokowanie w przebiegu pełzakowego ropnia wątroby jest z reguły pomyślne. Liczne lub duże ropnie mogą jednak powodować ciężki przebieg kliniczny i wysoką śmiertelność. Najczęściej jest to konsekwencja ich powikłań w postaci pęknięcia do jamy otrzewnowej (7% chorych), przebicia do klatki piersiowej (40% chorych) lub worka osierdziowego. Pełzakowica płuc może być wynikiem bezpośredniego, krwiopochodnego rozsiewu trofozoitów ze światła przewodu pokarmowego lub poprzez naczynia chłonne, jednak z reguły jest powikłaniem pełzakowego ropnia wątroby. Najczęściej dotyczy dolnego lub środkowego płata prawego płuca. Pacjenci zgłaszają gorączkę, krwioplucie, ból w prawym górnym kwadrancie brzucha z promieniowaniem do prawego ramienia lub okolicy międzyłopatkowej. Następstwem pęknięcia ropnia do jamy opłucnowej mogą być ropnie płuc, przetoka oskrzelowo-wątrobowo i ropniak opłucnej. Pacjenci odkrztuszają treść lub płwocinę podobną do pasty sardelowej (*anchovy paste*). Obecność żółci w wydzielinie wskazuje na jej wątrobowe pochodzenie [39, 40]. Pęknięcie ropnia wątroby do worka osierdziowego manifestuje się gwałtownie objawami tamponady serca lub wolniej cechami narastającej zastoinowej niewydolności serca w wyniku stopniowego gromadzenia się wysięku w worku osierdziowym. Dolegliwości zgłaszane przez pacjentów to silny ból w klatce piersiowej, duszność i obrzęki [41]. Bardzo rzadkim powikłaniem peł-

TABELA 2. Epidemiologiczne i kliniczne porównanie bakteryjnego i pełzakowego ropnia wątroby

| Cecha                                                 | Bakteryjny ropień wątroby                                                                                                                                                                                                                                                         | Pełzakowy ropień wątroby                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| czynnik etiologiczny                                  | <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> ,<br><i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Streptococcus milleri</i> ,<br><i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus haemolyticus</i> ,<br><i>Burkholderia pseudomallei</i><br>bakterie beztlenowe ( <i>Bacteroides</i> ) | <i>Entamoeba histolytica</i> ( <i>E.h.</i> )                                                                                                                              |
| płeć – częstość występowania                          | nieznacznie częściej mężczyźni                                                                                                                                                                                                                                                    | zdecydowanie częściej mężczyźni                                                                                                                                           |
| wiek pacjenta w momencie wykrycia zmiany              | 5.–7. dekada życia                                                                                                                                                                                                                                                                | 3. dekada życia                                                                                                                                                           |
| historia wyjazdów do rejonów tropikalnych             | rzadko                                                                                                                                                                                                                                                                            | prawie zawsze                                                                                                                                                             |
| współwystępowanie chorób dróg żółciowych              | bardzo częste                                                                                                                                                                                                                                                                     | rzadkie                                                                                                                                                                   |
| liczba i lokalizacja ropnia                           | często małe i liczne zmiany zlokalizowane w każdym płacie                                                                                                                                                                                                                         | zazwyczaj jedna zmiana zlokalizowana w prawym płacie wątroby                                                                                                              |
| hipoalbuminemia                                       | rzadko                                                                                                                                                                                                                                                                            | często                                                                                                                                                                    |
| dodatni wynik posiewu krwi lub aspiratu z ropnia      | częste                                                                                                                                                                                                                                                                            | rzadko                                                                                                                                                                    |
| badania serologiczne w kierunku zarażenia <i>E.h.</i> | negatywne                                                                                                                                                                                                                                                                         | przydatne u osób powracających z rejonów endemicznych – wynik pozytywny u 90% pacjentów w ciągu 2 tygodni od pojawienia się objawów; nieprzydatne w rejonach endemicznych |

zakowego ropnia wątroby jest zakrzepica żyły głównej dolnej lub żył wątrobowych [36, 39].

## Diagnostyka

U 2/3 pacjentów z pełzakowym ropniem wątroby stwierdza się leukocytozę obojętnochłonną, podwyższoną aktywność aminotransferaz, rzadziej fosfatazy alkalicznej. Niedokrwistość wykrywalna jest u połowy chorych, hiperbilirubinemia u 1/3, a hipoalbuminemia u ponad 2/3 [36].

W badaniach obrazowych zmiana jest przeważnie pojedyncza i zlokalizowana przede wszystkim w prawym płacie wątroby (80% przypadków), gdyż główny spływ krwi i chłonki z jelita grubego kierowany jest do tylnych segmentów tego płata. W ultrasonografii ropień pełzakowy ma obraz hipoechogenicznej masy, w tomografii komputerowej – masy o niskiej gęstości ze wzmocnieniem na obwodzie, w rezonansie magnetycznym – zmiany o niskiej intensywności sygnału w obrazach T1-zależnych i wysokiej intensywności w obrazach T2-zależnych [28]. Czułość badania ultrasonograficznego szacuje się na 58–90% i zależy przede wszystkim od doświadczenia badającego [42, 43].

O ostatecznym rozpoznaniu decydują wyniki badań serologicznych. Diagnostyka opiera się na identyfikacji swoistych przeciwciał w klasie IgG w surowicy za pomocą różnorodnych testów: pośredniej hemaglutynacji, pośredniej immunofluorescencji, odczynu immunoenzymatycznego ELISA. W przypadku uzyskania negatywnego wyniku pierwszego testu, zazwyczaj w pierwszym tygodniu choroby, druga prób-

ka powinna być pobrana po upływie 8–10 dni [15]. Badanie mikroskopowe kału charakteryzuje się niską czułością oraz swoistością i nie powinno być wykorzystywane w diagnostyce pełzakowego ropnia wątroby [36]. W wątpliwych przypadkach wykonuje się biopsję aspiracyjną ropnia i badanie jego zawartości. Najczęściej w badaniu mikroskopowym stwierdza się obecność trofozoitów *E.h.* w ścianie ropnia i typowy wygląd pobranego płynu przypominający pastę sardelową (*anchovy paste*) [36]. W tabeli 2 przedstawiono porównanie ropni bakteryjnych z pełzakowym.

## Leczenie

W terapii pełzakowego ropnia wątroby stosuje się pochodne nitroimidazolu, a następnie leki kontaktowe. Lekiem z wyboru jest metronidazol podawany w dobowej dawce 2,25 g ( $3 \times 750$  mg) doustnie przez 7–10 dni. U dzieci stosuje się 35–50 mg/kg m.c. w trzech dawkach przez 7–10 dni. Nie wykazuje on aktywności w stosunku do cyst *E.h.* Alternatywnie można zastosować tinidazol w dawce 2,4 g/dobę ( $3 \times 800$  mg) przez 5 dni. Dzieciom powyżej 3. roku życia zaleca się 60 mg/kg m.c. w trzech dawkach (maks. 2 g) przez 5 dni. Mimo tak prowadzonego leczenia u 40–60% pacjentów w świetle jelita grubego mogą przetrwać cysty *E.h.* Do ich eradykacji i eliminacji nosicielstwa wykorzystywane są leki kontaktowe, najczęściej niewchłaniająca się z przewodu pokarmowego paromomycyna w dawce 500 mg 3 razy dziennie (dzieci 25–35 mg/kg m.c. w trzech dawkach) przez 7 dni lub jodochinol w dawce 650 mg 3 razy dziennie (dzieci

30–40 mg/kg m.c. w trzech dawkach; maks. 2 g/dobę) przez 20 dni, lub diloksanid w dawce 500 mg 3 razy dziennie (dzieci 20 mg/kg m.c. w trzech dawkach) przez 10 dni. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi diloksanidu są wzdęcia brzucha, nudności, wymioty, świąd skóry i pokrzywka [27, 36]. Około 15% chorych nie odpowiada na leczenie farmakologiczne [28], wówczas przeprowadzana jest przezskórna biopsja aspiracyjna lub drenaż ropnia pod kontrolą ultrasonograficzną. Zabiegi te należy rozważyć u pacjentów bez klinicznej odpowiedzi na stosowaną przez 5–7 dni antybiotykoterapię, z wysokim ryzykiem pęknięcia ropnia (średnica jamy powyżej 5 cm lub obecność zmiany w lewym płacie – groźba przebicia do worka osierdziowego), a także w przypadku koinfekcji bakteryjnej [44]. Lepsze efekty leczenia (skuteczniejsze opróżnianie ropnia, szybszy powrót do zdrowia) uzyskiwano przy zastosowaniu drenażu przezskórnego niż biopsji aspiracyjnej [45].

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

## PIŚMIENICTWO

- Kriege JE, Beckingham IJ. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. *BMJ* 2001; 322: 537-40.
- Qu K, Liu C, Wang ZX, et al. Pyogenic liver abscesses associated with nonmetastatic colorectal cancers: an increasing problem in Eastern Asia. *World J Gastroenterol* 2021; 18: 2948-55.
- Lai HC, Lin CC, Cheng KS, et al. Increased incidence of gastrointestinal cancers among patients with pyogenic liver abscess: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2014; 146: 129-37.
- Fang CT, Lai SY, Yi WC, et al. *Klebsiella pneumoniae* genotype K1: an emerging pathogen that causes septic ocular or central nervous system complications from pyogenic liver abscess. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 284-93.
- Maude RR, Vatcharapreehasakul T, Ariyaprasert P, et al. Prospective observational study of the frequency and features of intra-abdominal abscesses in patients with melioidosis in northeast Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2012; 106: 629-31.
- Kaplan GG, Gregson DB, Laupland KB. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for pyogenic liver abscess. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1032-8.
- Wang WJ, Tao Z, Wu HL. Etiology and clinical manifestations of bacterial liver abscess. A study of 102 cases. *Medicine* 2018; 97: 38: e12326.
- Palczewski P, Gołębiowski M, Cieszanowski A, et al. Zapalne zmiany ogniskowe. Ropień wątroby. In: Diagnostyka obrazowa guzów wątroby. Rozpoznanie i kwalifikacja do leczenia. Gołębiowski M, Małkowski P, Zieniewicz K (eds.). Wyd. Naukowe PWN, Warszawa 2011; 186-93.
- Mavilia MG, Molina M, Wu GY. The evolving nature of hepatic abscess: a review. *J. Clin Transl Hepatol* 2016; 4: 158-68.
- Neill L, Edwards F, Collin SM. Clinical characteristics and treatment outcomes in a cohort of patients with pyogenic and amoebic liver abscess. *BMC Inf Dis* 2019; 19: 490.
- Jeong SW, Jang JY, Lee TH, et al. Cryptogenic pyogenic liver abscess as the herald of colon cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 248-55.
- Kuo SH, Lee YT, Li CR, et al. Mortality in Emergency Department. Sepsis score as a prognostic indicator in patients with pyogenic abscess. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 916-21.
- Boiko VV, Tishchenko AM, Gusak IV, et al. Surgical treatment of a solitary hepatic abscess. *Klin Khir* 2013; 6: 22-5.
- Halvorsen RA, Korobkin M, Foster WL, et al. The variable CT appearance of hepatic abscesses. *Am J Roentgenol* 1984; 142: 941-6.
- Lardiére-Deguelte S, Ragot E, Amroun K, et al. Hepatic abscess: diagnosis and management. *J Visc Surg* 2015; 152: 231-43.
- Hope WW, Vrochides DV, Newcomb WL, et al. Optimal treatment of hepatic abscess. *Am Surg* 2008; 74: 178-82.
- Bamberger DM. Outcome of medical treatment of bacterial abscesses without therapeutic drainage: review of cases reported in the literature. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 592-603.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133-64.
- Huse SM, Ye Y, Zhou Y, et al. A core human microbiome as viewed through 16S rRNA sequence clusters. *PLoS One* 2012; 7: e34242.
- Song YG, Shim SG, Kim KM, et al. Profiling of the bacteria responsible for pyogenic liver abscess by 16S rRNA gene pyrosequencing. *J Microbiol* 2014; 52: 504-9.
- Sugiyama M, Atomi Y. Pyogenic hepatic abscess with biliary communication. Pyogenic hepatic abscess with biliary communication. *Am J Surg* 2002; 183: 205-8.
- Milek T, Ciosek P. Percutaneous treatment of liver abscess – outcomes. *Gastroenterology Rev* 2019; 14: 129-32.
- McFadzean AJ, Chang KP, Wong CC. Solitary pyogenic abscess of the liver treated by closed aspiration and antibiotics; a report of 14 consecutive cases with recovery. *Br J Surg* 1953; 41: 141-52.
- Cai YL, Xiong XZ, Lu J, et al. Percutaneous needle aspiration versus catheter drainage in the management of liver abscess: a systematic review and meta-analysis. *HPB* 2015; 17: 195-201.
- Zerem E, Hadzic A. Sonographically guided percutaneous catheter drainage versus needle aspiration in the management of pyogenic liver abscess. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 138-42.
- Tan YM, Peng-Chung AY, Chow PK, et al. An appraisal of surgical and percutaneous drainage for pyogenic liver abscesses larger than 5 cm. *Ann Surg* 2005; 241: 485-90.
- Ben Ayed L, Sabbahi S. 2017. *Entamoeba histolytica*. In: Global Water Pathogens Project. Rose JB, Jiménez-Cisneros B. (eds) <http://www.waterpathogens.org> (R. Fayer and W. Jakubowski, (eds) Part 3 Protists) [www.waterpathogens.org/book/entamoeba-histolytica](http://www.waterpathogens.org/book/entamoeba-histolytica) Michigan State University, E. Lansing, MI. UNESCO.
- Jackson-Akers JY, Prakash V, Olivier TI. Amebic liver abscess. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-128.
- Ximénez C, Cerritos R, Rojas L, et al. Human amebiasis: breaking the paradigm? *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7: 1105-20.
- Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Amebiasis. *N Eng J Med* 2003; 348: 1565-73.
- Cheepsattayakorn A, Cheepsattayakorn R. Parasitic pneumonia and lung involvement. *BioMed Res Int* 2014; 2014: 874021.

33. Salit IE, Khairnar K, Gough K, et al. A possible cluster of sexually transmitted *Entamoeba histolytica*: genetic analysis of a highly virulent strain. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 346-53.
34. Salanta RA, Martinez-Palomo A, Murray HW, et al. Patients treated for amebic liver abscess develop cell-mediated immune responses effective in vitro against *Entamoeba histolytica*. *Immunol* 1986; 136: 2633-9.
35. Stanley Jr SL. Amoebiasis. *Lancet* 2003; 361: 1025-34.
36. Wuerz T, Kane JB, Boggild AK, et al. A review of amoebic liver abscess for clinicians in a nonendemic setting. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 729-33.
37. United States Centers for Disease Control and Prevention. Amebiasis-biology. <http://www.cdc.gov/parasites/amebiasis/biology.html>.
38. Arellano-Aguilar G, Marín-Santillán E, Castilla-Barajas JA, et al. A brief history of amoebic liver abscess with an illustrative case. *Rev Gastroenterol Mex* 2017; 82: 344-8.
39. Shamsuzzaman SM, Hashiguchi Y. Thoracic amebiasis. *Clin Chest Med* 2002; 23: 479-92.
40. Ackers JP, Mirelman D. Progress in research on *Entamoeba histolytica* pathogenesis. *Cur Opin Microbiol* 2006; 9: 367-73.
41. Nunes MC, Guimarães Júnior MH, Diamantino AC, et al. Cardiac manifestations of parasitic diseases. *Heart* 2017; 103: 651-8.
42. Kimura K, Stoopen M, Reeder MM, et al. Amebiasis: modern diagnostic imaging with pathological and clinical correlation. *Semin Roentgenol* 1997; 32: 250-75.
43. Elzi L, Laifer G, Sendi P, et al. Low sensitivity of ultrasonography for the early diagnosis of amebic liver abscess. *Am J Med* 2004; 117: 519-22.
44. Waghmare M, Shah H, Tiwari C, et al. Management of liver abscess in children: our experience. *Euroasian J Hepatogastroenterol* 2017; 7: 23-6.
45. Cai YL, Xiong XZ, Lu J, et al. Percutaneous needle aspiration versus catheter drainage in the management of liver abscess: a systematic review and meta-analysis. *HPB* 2015; 17: 195-201.

## PRACA POGLĄDOWA

# Ropień pełzakowy wątroby

## Amoebic liver abscess

Katarzyna Sikorska

Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych, Instytut Medycyny  
Morskiej i Tropikalnej, Gdański Uniwersytet Medyczny**ADRES DO KORESPONDENCJI:** dr hab. Katarzyna Sikorska, Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych, Instytut Medycyny  
Morskiej i Tropikalnej, Gdański Uniwersytet Medyczny, e-mail: [katarzyna.sikorska@gumed.edu.pl](mailto:katarzyna.sikorska@gumed.edu.pl)

## STRESZCZENIE

Zakażenia kosmopolitycznym pełzakiem *Entamoeba histolytica* stanowią istotne zagrożenie dla zdrowia człowieka na świecie, także w zakresie medycyny podróży i podejmowania ryzykownych zachowań seksualnych. W artykule przedstawiono epidemiologię, patogenezę i obraz kliniczny ropnia pełzakowego wątroby, który jest najczęstszą manifestacją pozajelitową zakażenia *Entamoeba histolytica*.

**SŁOWA KLUCZOWE:** *Entamoeba histolytica*, pełzak, ropień pełzakowaty wątroby.

## ABSTRACT

Infections with the cosmopolitan amoeba *Entamoeba histolytica* remain a significant threat to human health worldwide, also in the context of travel medicine and risky sexual behavior. The article presents the epidemiology, pathogenesis and clinical picture of amoebic liver abscess, which is the most common extrahepatic complication of *Entamoeba histolytica* infection.

**KEY WORDS:** *Entamoeba histolytica*, amoebiasis, amoebic liver abscess.

## EPIDEMIOLOGIA

Zakażenia kosmopolitycznym pełzakiem *Entamoeba histolytica* stanowią istotne zagrożenie dla zdrowia człowieka na całym świecie. Wśród chorób pasożytniczych człowieka patogen ten jest drugą najczęstszą przyczyną zachorowań, a jako przyczyna zgonu znajduje się na czwartej pozycji. Liczbę zakażonych szacuje się na 50 mln, a liczbę zgonów z powodu inwazyjnej choroby – pełzakowego zapalenia jelita grubego i ropnia pełzakowego wątroby na 40–100 tysięcy. Jest to oczywiście problem przede wszystkim krajów ubogich w strefie klimatu gorącego, gdzie warunki klimatyczne i środowiskowe, w tym brak dostępu do czystej wody, zanieczyszczenie cystami *E. histolytica* wody, żywności, duża gęstość zaludnienia, brak kanalizacji, niskie standardy sanitarno-higieniczne, przyczyniają się do łatwego rozprzestrzeniania zakażenia drogą fekalno-oralną. W grupie chorób biegunkowych szczególnie wysokie są wskaźniki liczby zachorowań, a nawet zgonów u dzieci do lat 5. Zapalenie jelita grubego o piorunującym przebiegu, choć jest rzadko rozpoznawane, charakteryzuje się bardzo wysoką,

ok. 50-procentową śmiertelnością [1–4]. Powszechna migracja ludności z regionów o niskim dochodzie do krajów rozwiniętych, ponadto misje wojskowe, misje pomocowe, wolontariat, w których biorą udział mieszkańcy krajów rozwiniętych, a także dynamicznie rosnący, choć spowolniony przez pandemię COVID-19, ruch turystyczny wpływają na częstość zalekanych zakażeń tym pasożytem do regionów świata, w których endemicznie nie występuje. Dane gromadzone przez sieć ośrodków skupionych w GeoSentinel Surveillance Network w celu analizy i monitorowania zachorowań u powracających z podróży wykazują, że zakażenia pełzakiem *E. histolytica* są trzecią infekcyjną przyczyną problemów gastroenterologicznych w tej grupie [5]. Indie, Meksyk, kraje Afryki oraz Ameryki Południowej i Środkowej wskazywane są jako regiony o najwyższej częstości występowania zakażeń, która na niektórych terenach może dotyczyć ponad połowy mieszkańców [6]. Niewykluczone, że pandemia COVID-19, która już doprowadziła do zakłóceń w funkcjonowaniu państw, destabilizacji w świadczeniu usług medycznych na świecie, może dodatkowo się przekładać na pogłębianie zubożenia szerokich grup ludności i po-

gorszenie niedoskonałej w krajach ubogich kontroli nad transmisją różnych patogenów, co zwiększa narażenie na zakażenie m.in. pełzakiem czerwoni.

Podnoszony jest w medycynie podróży problem ryzykownych zachowań seksualnych jako niewątpliwie związanych z transmisją tym pasożytem. Z krajów rozwiniętych Azji oraz Europy, USA i Australii pochodzą dane o zwiększonym ryzyku zakażenia pełzakiem u mężczyzn utrzymujących kontakty seksualne z mężczyznami (MSM) w porównaniu z populacją ogólną [7]. Zwiększoną częstość występowania inwazyjnej pełzakowicy u MSM, dodatkowo zakażonych HIV potwierdzają wyniki obserwacji z Japonii i Tajwanu [8, 9]. W Polsce przypadki pełzakowicy rozwijają się wskutek zakażeń przywlekanych, gdyż rodzimym gatunkiem pełzaka jelitowego jest jedynie niepatogenny gatunek *E. dispar*.

## CYKL ŻYCIOWY *ENTAMOEBA HISTOLYTICA* I PODSTAWY PATOGENEZY INWAZYJNEJ PEŁZAKOWICY

W nieskomplikowanym cyklu życiowym *E. histolytica* obecne są dwie formy morfologiczne: cysta – dzięki specyficznej strukturze zdolna do długiego, kilkutygodniowego przetrwania w zewnętrznym środowisku, odporna na niskie pH i działanie związków chloru – oraz trofozoit – ulegający szybkiej degradacji poza światłem jelita i nieodporny na działanie kwaśnej treści żołądkowej. Patogen nie wymaga wektora do przenoszenia; przyjęto, że jedynym jego żywicielem jest człowiek, który ulega zakażeniu po dostaniu się cyst do przewodu pokarmowego. W końcowym odcinku jelita krętego dochodzi do ekscystacji i uwolnienia inwazyjnych, ruchliwych trofozoitów, migrujących do jelita grubego i tam ulegających podziałowi. Część trofozoitów ulega ponownej encystacji i w tej formie jest wydalana z kałem [1, 10]. W postaci inwazyjnej zakażenia u osób z jego objawami choroba zapalna jelita z powstającymi owrzodzeniami rozpoczyna się od przylegania trofozoitów do komórek nabłonka jelita, a dalszy postęp patologii zależy od aktywności wielu stopniowo odkrywanych molekuł, w tym amebowych adhezyn, lektyn, immunomodulatorów stymulujących komórki nabłonka i wydzielanie cytokin, aktywności cytotoksycznej enzymów proteolitycznych, udziału amebaporów – peptydów perforujących, odpowiedzialnych za destabilizację glikoproteinowych błon komórek nabłonka i ich lizę. Cytotoksyczne działanie trofozoitów wiąże się z mechanizmami indukowanej programowanej śmierci komórek, fagocytozy i trogocytozy. Patogeneza zakażenia jest wieloczynnikowa i zależy od interakcji między patogenem, żywicielem, udziału mikrobioty jelitowej żywiciela i wpływu koinfekcji innymi drobnoustrojami chorobotwórczymi

[11, 12]. Do czynników ryzyka rozwoju objawowej pełzakowicy zalicza się: niedożywienie, zaburzenia odporności, uszkodzenie wątroby, ciążę, spożywanie alkoholu oraz płęć męską. Na przebieg kliniczny i rozwój powikłań wpływa opóźnienie terapii bądź niewłaściwe leczenie. Wiele zakażeń ma jednak charakter samoograniczający, bez groźnych powikłań. Uważa się nawet, że dotyczy to 80% przypadków. Przełamanie bariery śluzówkowej jelita przez trofozity umożliwia ich rozsiew poprzez krew do innych narządów. Pozajelitowa postać zakażenia *E. histolytica* może rozwinąć się także w wyniku rozprzestrzeniania zakażenia przez ciągłość i spływ chłonki [1, 13, 14].

## ROPIEŃ PEŁZAKOWY WĄTROBY

Ropień pełzakowy wątroby jest najczęstszym powikłaniem pełzakowicy jelitowej i najczęstszą manifestacją pozajelitową zakażenia protistem *E. histolytica*. Szacuje się, że może rozwinąć się u ok. 1% zarażonych. Zauważono, że mężczyźni w wieku 18–50 lat, którzy przybyli z terenów endemicznego występowania parazytozy lub tam podróżowali, zapadają na tę chorobę 10 razy częściej niż kobiety. Rzadkością jest rozpoznanie tego schorzenia u dzieci. Powstała więc koncepcja o wpływie ochronnym czynników hormonalnych żeńskich, niedoboru żelaza u kobiet w wieku rozrodczym i hepatotoksycznym działaniu alkoholu (którego większe spożycie kojarzone jest z płcią męską) na częstość występowania tego powikłania [15–18]. W patogenezie choroby odgrywają rolę migracja trofozoitów z jelita drogą krążenia wrotnego, mikroskrzepliny i zawały żył centralnych zrazików wątroby, tworzenie się nacieku zapalnego i cytoliza komórek wątroby przez enzymy pasożyta. Przebieg choroby może być ostry lub przewlekły. W 20–50% przypadków, zwłaszcza w po-



**RYCINA 1.** Tomografia komputerowa jamy brzusznej z kontrastem u pacjenta z potwierdzonym ropniem pełzakowym wątroby – w prawym płacie wątroby, segm. 7/8 widoczna podprzeponowo, torbielowata zmiana ogniskowa, grubościenna, wypełniona gęstą treścią wielkości ok. 82 × 74 × 88 mm



RYCINA 2. Tomografia komputerowa jamy brzusznej z kontrastem u przedstawionego pacjenta – zmiana o podobnej morfologii, widoczna w segm. 2/3 wątroby o wielkości 32 × 31 × 33 mm

staci o przewlekającym się i mniej gwałtownym przebiegu, chorzy zgłaszają przedłużającą się biegunkę. Ropień pelzakowy wątroby może być także rozpoznany u osoby bez wcześniej zdiagnozowanego zakażenia przewodu pokarmowego lub przy subklinicznym przebiegu pelzakowicy jelitowej. U ok. 80% chorych z pelzakowicą wątroby wystąpią jej objawy w ciągu kilku tygodni od zakażenia. Okres wylegania zwykle mieści się w przedziale 2–6 miesięcy, może być dłuższy. Opisywano przypadki ropnia pelzakowego nawet kilkanaście lat po pobycie w regionie endemicznym [1, 4, 18]. W diagnostyce różnicowej ważne jest zebranie informacji nawet o odległych w czasie podróżach jako potencjalnym czynnikiem ryzyka. Większość chorych, u których choroba ma przebieg ostry, zgłasza gorączkę z dreszczami oraz ból w prawym nadbrzuszu. Dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, w tym biegunka, nudności, wymioty, utrata apetytu, występują rzadziej. Inne objawy to: powiększenie wątroby, tklivość w prawym podżebrzu w czasie palpacji, promieniowanie bólu do prawego barku, ból po prawej stronie klatki piersiowej, kaszel, chudnięcie, żółtaczka. W badaniach laboratoryjnych najbardziej charakterystyczne są podwyższone: leukocytoza zwykle do 20 000/mm<sup>3</sup>, stężenie białka C-reaktywnego i aktywność fosfatazy alkalicznej. Towarzyszy im wzrost aktywności aminotransferaz, γ-glutamylotranspeptydazy i niedokrwistość; eozynofilia nie jest charakterystyczna. Ropień w postaci pojedynczej zmiany najczęściej jest zlokalizowany w prawym płacie wątroby. W przypadku zmian mnogich przebieg kliniczny jest cięższy z objawami nasilonej toksemii. Choroba wymaga różnicowania z ropniem bakteryjnym, zmianami w wątrobie w przebiegu innych zakażeń pasożytniczych, takich jak bąblowica, fascjoloza. Powikłaniami ropnia amebowego w wyniku jego „przebiecia” mogą być: płucno-opłucnowa postać amebozy, wtórne zmiany w jamie

otrzewnowej i osierdziu, przetoka wątrobowo-jelitowa, także koinfekcje bakteryjne, kontakt z drogami żółciowymi. W wyniku rozsiewu hematogennego trofozoitów może dochodzić do zajęcia innych odległych narządów i ośrodkowego układu nerwowego. Do rzadkich powikłań należą zakrzepica żył wątrobowych i zakrzepica żyły wrotnej [1, 13, 15–20].

## DIAGNOSTYKA

W diagnostyce różnicowej ropnia pelzakowego wątroby nie rezygnuje się z klasycznych metod koproscopowych i poszukiwania aktywnego zakażenia w przewodzie pokarmowym, choć obecność pelzaków w kale potwierdza się u ok. 20% chorych z wątrobową manifestacją. Zaleca się, aby badania mikroskopowe próbek kału były powtarzane trzykrotnie w odstępach kilkudniowych, gdyż nadal stanowią element wstępnego postępowania w diagnostyce pelzakowicy, służą detekcji i określeniu form pasożyta: cyst obecnych w kale uformowanym oraz ewentualnie trofozoitów w szybko po pobraniu poddanych analizie próbkach kału biegunkowego [1]. Niewątpliwie przydatność tej metody zależy od doświadczenia diagnosty w badaniach koproscopowych. Preparaty mikroskopowe można przygotować w soli fizjologicznej lub poprzez zastosowanie metody barwienia bezpośrednio z próbek kału oraz metody zagęszczającej. Czułość metody nie przekracza 60%, a swoistość 50%, gdyż nie jest możliwe morfologiczne rozróżnienie *E. histolytica* od niepatogennych szczepów *E. dispar*. Dlatego uzupełnieniem postępowania diagnostycznego jest coraz szerzej dostępne badanie molekularne służące wykryciu DNA *E. histolytica* w próbce kału, charakteryzujące się ponad 90-procentową czułością i 90-procentową swoistością. Metoda analizy molekularnej jest wykorzystywana z powodzeniem do badania treści uzyskanej z aspiracji treści ropnia wątroby i dla potwierdzenia etiologii pasożytniczej [21]. Opracowano także metody serologiczne detekcji antygeny *Entamoeba* w kale (koproantygeny). Niestety dostęp do tych badań, które pozwalają odróżnić swoisty antygen Gal/GalNac lektynę dla *E. histolytica* nie jest w Polsce powszechny. W diagnostyce pelzakowicy pozajelitowej szczególnie przydatne są testy serologiczne pozwalające na detekcję przeciwciał przeciw antygenom *Entamoeba* z czułością 65–92% i swoistością ponad 90%. Metoda pośredniej hemaglutynacji została wyparta przez testy immunoenzymatyczne. Słabością testów serologicznych wykrywających przeciwciała jest możliwe utrzymywanie się dodatnich wyników wiele lat po ustąpieniu czynnego zakażenia [21, 22].

Badania obrazowe, choć niezbędne, nie pozwalają na jednoznaczne rozstrzygnięcia o rozpoznaniu, ale



służą do monitorowania efektu leczenia. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej zmiany mają charakter hipoechogenych, odpowiada im uwidoczniona w tomografii z kontrastem niejednorodna masa o niskiej gęstości z treścią płynową i z obwodowym wzmocnieniem, a w rezonansie jamy brzusznej zmiana o niskiej intensywności sygnału w obrazie T1-zależnym i wysokiej intensywności sygnału z obrzękiem okołooogniskowym w obrazie T2-zależnym [18, 23]. Różnicowanie musi uwzględniać, jak wspomniano, zakażenia bakteryjne, grzybicze, inne zakażenia pasożytnicze, chorobę nowotworową wątroby.

Nakłucie ropnia z pobraniem aspiratu ma znaczenie zarówno diagnostyczne, jak i terapeutyczne. Uzyskany aspirat ma charakterystyczną dużą gęstość i barwę czekolady.

Oprócz pobrania materiału, do badania molekularnego parazytologicznego (preparat bezpośredni mikroskopowy i poszukiwanie trofozoitów obciążone małą szansą na detekcję; trofozoity skupione na obrzeżach masy, nieliczne) konieczne są posiewy w kierunku zakażeń bakteryjnych florą tlenową i beztlenową oraz grzybów [24].

Ustalenie rozpoznania obejmuje łącznie uwzględnienie danych z wywiadu epidemiologicznego, danych dotyczących przebiegu klinicznego, przeprowadzenie diagnostyki obrazowej i parazytologicznej.

## LECZENIE

Leczenie przyczynowe jest zawsze wskazane w przypadku rozpoznania pętlakowicy, w tym ropnia pętlakowego wątroby, i wymaga podania pochodnych nitroimidazolu (metronidazol, tynidazol) o aktywności skierowanej przeciw formom wegetatywnym, inwazyjnym trofozoitom oraz leku o aktywności w świetle jelita przeciw cystom, np. paromomycyny (dostęp do leku w Polsce w ramach importu docelowego) dla osiągnięcia eradykacji zakażenia. Metronidazol zaleca się w postaci doustnej w dawce  $3 \times 750$  mg/dobę przez 10 dni, alternatywnie tynidazol w dawce 2,0 g/dobę przez 5 dni. W przypadku ciężkiego przebiegu klinicznego i nietolerancji leczenia doustnego wskazany jest metronidazol w dawce  $3 \times 500$  mg *i.v.*. Paromomycyna jest zalecana w ilości 25–35 mg/kg m.c./dobę w trzech dawkach podzielonych podanych doustnie przez 5–7 dni. W oczekiwaniu na identyfikację czynnika etiologicznego leczenie przeciwpasożytnicze wdrożone przy silnych przesłankach epidemiologicznych zwykle jest kojarzone z szerokospektralną antybiotykoterapią [18].

Drenaż ropnia jest dodatkowym elementem leczenia. Zwykle sięga się po tę metodę u chorych, u których nie obserwuje się poprawy w ciągu 72 godzin od zastosowania leczenia przeciwpasożytniczego, gdy

podejrzewa się koinfekcję bakteryjną oraz gdy duże, rozległe zmiany (> 5–10 cm) lub obecność ropnia w lewym płacie niosą ze sobą ryzyko perforacji i zajęcia opłucnej, otrzewnej i osierdzia [24]. Kontrolne badania obrazowe wykonywane po zakończeniu leczenia przyczynowego potwierdzają powolne ustępowanie zmian chorobowych w wątrobie, nawet mimo właściwej terapii, a rezydualne zmiany jamiste mogą utrzymywać się ponad 6 miesięcy [15, 20].

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Stanley SL. Amoebiasis. *Lancet* 2003; 361: 1025–34.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095–128.
3. Liu J, Platts-Mills JA, Juma J, et al. Use of quantitative molecular diagnostic methods to identify causes of diarrhoea in children: a reanalysis of the GEMS case-control study. *Lancet* 2016; 388: 1291–301.
4. Kumanan T, Sujaritha V, Sreeharan N. Amoebic liver abscess: a neglected tropical disease. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 160–2.
5. Carrero JC, Reyes-Lopez M, Serrano-Luna J, et al. Intestinal amoebiasis: 160 years of its first detection and still remains as a health problem in developing countries. *Int J Med Microbiol* 2020; 310: 151358.
6. Leder K, Torresi J, Libman MD, et al.; GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007–2011. *GeoSentinel Surveillance Network. Ann Intern Med* 2013; 158: 456–68.
7. Weinke T, Friedrich-Jaenicke B, Hopp P, Janitschke K. Prevalence and clinical importance of *Entamoeba histolytica* in two high-risk groups: travelers returning from the tropics and male homosexuals. *J Infect Dis* 1990; 161: 1029–31.
8. Huang SH, Tsai MS, Lee CY, et al.; Taiwan HIV Study Group. Ongoing transmission of *Entamoeba histolytica* among newly diagnosed people living with HIV in Taiwan, 2009–2018. *PLoS Negl Trop Dis* 2020; 14: e0008400.
9. Watanabe K, Gatanaga H, Escueta-de Cadiz A, et al. Amebiasis in HIV-1-infected Japanese men: clinical features and response to therapy. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5: e1318.
10. Stauffer W, Ravdin JI. *Entamoeba histolytica*: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 479–85.
11. Aguirre García M, Laila Gutiérrez-Kobeh L, López-Vancell R. *Entamoeba histolytica*: adhesins and lectins in the trophozoite surface. *Molecules* 2015; 20: 2802–15.
12. Kantor M, Abrantes A, Estevez A, et al. *Entamoeba histolytica*: updates in clinical manifestation, pathogenesis, and vaccine development. *Canad J Gastroenterol Hepatol* 2018; <https://doi.org/10.1155/2018/4601420>.
13. Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Amebiasis. *New Engl J Med* 2003; 348: 1565–73.
14. Huston CD, Petri WA Jr. Host-pathogen interaction in amebiasis and progress in vaccine development. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 601–14.
15. Mukhopadhyay M, Saha AK, Sarkar A, Mukherjee S. Amoebic liver abscess: presentation and complications. *Indian J Surg* 2010; 72: 37–41.

16. Ghosh S, Sharma S, Gadpayle AK, et al. Clinical, laboratory, and management profile in patients of liver abscess from northern India. *J Trop Med* 2014; 2014: 142382.
17. Kannathasan S, Muruganathan A, Kumanan T, et al. Epidemiology and factors associated with amoebic liver abscess in northern Sri Lanka. *BMC Public Health* 2018; 18: 118.
18. Wuerz T, Kane JB, Boggild AK, et al. A review of amoebic liver abscess for clinicians in a nonendemic setting. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 729-33.
19. Castillo S, Monterola C. Morphological characteristics of liver abscesses according its etiology. *Int J Morphol* 2020; 38: 406-14.
20. Shirley DT, Farr L, Watanabe K, Moonah S. A review of the global burden, new diagnostics, and current therapeutics for amebiasis. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5: ofy161.
21. Tanyuksel M, Petri WA Jr. Laboratory diagnosis of amebiasis. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 713-29.
22. Wong WK, Foo PC, Olivos-Garcia A, et al. Parallel ELISAs using crude soluble antigen and excretory-secretory antigen for improved serodiagnosis of amoebic liver abscess. *Acta Trop* 2017; 172: 208-12.
23. Elizondo G, Weissleder R, Stark DD, et al. Amebic liver abscess: diagnosis and treatment evaluation with MR imaging. *Radiology* 1987; 165: 795-800.
24. Cai YL, Xiong XZ, Lu J, et al. Percutaneous needle aspiration versus catheter drainage in the management of liver abscess: a systematic review and meta-analysis. *HPB* 2015; 17: 195-201.

## PRACA POGLĄDOWA

# Mechaniczna perfuzja wątroby przed przeszczepieniem

## Liver machine perfusion before transplantation

Piotr Domagała

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Szpital  
Kliniczny Dzieciątka Jezus, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

**ADRES DO KORESPONDENCJI:** dr hab. n. med. Piotr Domagała, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, ul. Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa,  
e-mail: [piotr.domagala@wum.edu.pl](mailto:piotr.domagala@wum.edu.pl)

## STRESZCZENIE

Przeszczepienie wątroby jest obecnie uznany i najlepszym postępowaniem z wyboru u chorych ze schyłkową niewydolnością tego narządu. Uważa się, że wprowadzanie innowacyjnych metod przechowywania narządów, takich jak perfuzja mechaniczna, umożliwi ocenę narządu przed przeszczepieniem, być może pozwoli na jego resuscytację, zmniejszy liczbę niepotrzebnie odrzucanych narządów i zwiększy liczbę narządów przeszczepionych. Poprawa przechowywania, lepsze wypłukanie, ocena żywotności oraz terapia izolowanego narządu to tylko przykłady korzyści, jakie wydają się wynikać z zastosowania nowoczesnych technik perfuzji.

**SŁOWA KLUCZOWE:** przeszczepienie wątroby, mechaniczna perfuzja wątroby, uszkodzenie niedokrwiennie-reperfuzyjne, hipotermia, normotermia.

## ABSTRACT

Liver transplantation is currently recognized as the best available treatment for patients with end-stage liver disease. It is believed that the introduction of innovative methods of organ storage, such as machine perfusion, will enable the evaluation of the organ before transplantation, possibly allow its resuscitation, reduce the number of unnecessarily disqualified organs and thus increase the number of transplanted organs. Improved storage, better rinsing, assessment of viability or, finally, therapy of an isolated organ are just examples of the benefits that seem to result from the use of modern perfusion techniques.

**KEY WORDS:** liver transplantation, liver machine perfusion, ischemia-reperfusion injury, hypothermia, normothermia.

## WSTĘP

Przeszczepienie wątroby jest obecnie uznany i najlepszym postępowaniem z wyboru u chorych ze schyłkową niewydolnością tego narządu. Głównym wskazaniem do przeszczepienia jest marskość wątroby na tle alkoholowej choroby wątroby, wirusowych zapaleń wątroby (głównie typu B i C) oraz chorób cholestatycznych. W krajach zachodniej Europy, Ameryki Północnej oraz Australii zwiększa się liczba chorych z marskością na tle niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (*non-alkoholic steatosis hepatitis* – NASH). Na świecie wzrasta liczba chorych z pierwotnym rakiem wątrobowokomórkowym (*hepatocellular carcinoma* – HCC) kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby ze względu na brak możliwości wykonania

resekcji tego narządu lub innej terapii regionalnej [1]. We wszystkich krajach, w których wykonuje się przeszczepienia wątroby, liczba pacjentów wymagających przeszczepienia znacznie przekracza liczbę dostępnych narządów [2, 3]. Przy braku dostępnej długoterminowej terapii zastępczej prowadzi to do zwiększonej śmiertelności na liście osób oczekujących na przeszczepienie, przy jednoczesnej znacznej poprawie odległych wyników przeszczepiania wątroby w ciągu ostatnich dziesięcioleci [4]. Szacuje się, że śmiertelność chorych na liście osób oczekujących na przeszczepienie wątroby wynosi 15–25%, a odsetek tych, którzy umrą przed umieszczeniem na liście, jest nieokreślony.

Kryzysowi niedoboru narządów towarzyszy wzrastająca liczba organów pobieranych od starszych daw-

ców oraz dawców schorowanych, u których stwierdza się nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych i/lub obrazowych. Wątroby pochodzące od dawców o rozszerzonych kryteriach (*expanded criteria donor* – ECD) lub dawców po śmierci w wyniku nieodwracalnego zatrzymania krążenia (*donor after circulation death* – DCD) są szczególnie podatne na szkodliwe działanie niedokrwienia oraz uszkodzenie reperfuzyjne. W efekcie przeszczepienie takich narządów zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia pierwotnego braku czynności przeszczepu (*primary non-function* – PNF), wczesnej dysfunkcji przeszczepu (*early allograft dysfunction* – EAD), powikłań (głównie żółciowych) oraz zmniejsza odsetek odległych przeżyć przeszczepu [5–9]. Pogarszająca się jakość dawców powoduje wzrastającą częstość odrzucania ofert narządów przez ośrodki transplantacyjne, które dążą do tego, aby utrzymać zadowalające wyniki przeszczepienia [10]. Uważa się, że wprowadzanie innowacyjnych metod przechowywania narządów, takich jak perfuzja mechaniczna, umożliwi ocenę narządu przed przeszczepieniem, być może pozwoli na jego resuscytację, zmniejszy liczbę niepotrzebnie odrzucanych narządów i zwiększy liczbę narządów przeszczepionych [11].

## PRZECHOWYWANIE ZA POMOCĄ PERFUZJI – HISTORIA ZATACZA KOŁO

Koncepcja dynamicznego przechowywania narządów (pozaustrojowej perfuzji) została opracowana przez Carrela i Lindbergha w latach 30. XX wieku [12, 13]. Ponad 30 lat później intensywne prace prowadzone przez Belzera [14–16] i Starzla [17–19] doprowadziły do wprowadzenia perfuzji pozaustrojowej do praktyki klinicznej. Dopiero opracowanie płynu prezerwacyjnego do hipotermii prostej spowodowało, że ten sposób przechowywania narządów stał się złotym standardem [20–22]. Statyczna hipotermia prosta (*static cold storage* – SCS) ze względu na prostotę, niskie koszty oraz względną skuteczność przy wykorzystywaniu standardowych dawców na lata stała się najbardziej rozpowszechnionym sposobem przechowywania narządów przed przeszczepieniem. Rozszerzanie kryteriów dawcy na dawców suboptymalnych, będące odpowiedzią na niedobór narządów spowodowało odrodzenie się koncepcji pozaustrojowej mechanicznej perfuzji jako dynamicznej strategii ochrony narządów w czasie ich przechowywania. Ostatnie lata przyniosły intensywny rozwój pozaustrojowej perfuzji mechanicznej (wątroby) jako bardziej optymalnej metody przechowywania, w czasie której możliwa jest poprawa stanu narządu, ocena jego żywotności, a być może również terapia („leczenie”) izolowanego narządu przez przeszczepieniem. Wszystkie te działania mają w zamyśle doprowadzić do

poprawy jakości oraz zwiększenia odsetka wykorzystania narządów, jak również polepszyć wyniki odległe po przeszczepieniu. Na rynku dostępnych jest kilka komercyjnych urządzeń przeznaczonych do perfuzji wątroby w układzie hipo-, subnormo- i/lub normotermii (m. in. XVIVO – Liver Assist, Organox – Metra, Bridge to Life – Vita Smart).

## ZASADA MECHANICZNEJ PERFUZJI WĄTROBY

Podczas mechanicznej perfuzji krążący płyn perfuzyjny (bezkomórkowy lub z wykorzystaniem komórek z produktów krwiopochodnych) jest pompowany przez łożysko naczyniowe wątroby. Płyn perfuzyjny może być utlenowany lub nieutlenowany. Wymiennik ciepła reguluje temperaturę pompowanego płynu: od hipotermii (4–12°C), przez subnormotermię (20–25°C), aż do normotermii (35–37°C). W przypadku hipotermii płyn perfuzyjny jest bezkomórkowy. Zwiększanie temperatury wymaga użycia nośnika tlenu, do czego najczęściej używa się hemoglobiny zawartej w erytrocytach. Prace eksperymentalne z substytutami hemoglobiny nie przyniosły pozytywnych rezultatów.

Ze względu na specyfikę narządu, jakim jest wątroba, możliwa okazuje się perfuzja jedynie przez żyłę wrotną (*single perfusion*) lub zarówno żyłę wrotną, jak i tętnicę wątrobową (*dual perfusion*). Dobierając temperaturę perfuzji, rodzaj płynu, użycie tlenu oraz typ perfuzji (*single* lub *dual*), uzyskuje się wiele możliwości prowadzenia perfuzji w zależności od potrzeb i przeznaczenia.

## MECHANICZNA PERFUZJA WĄTROBY W HIPOTERMII

Badania eksperymentalne potwierdziły, że wątroba może być bezpiecznie przechowywana za pomocą niskociśnieniowej natlenowywanej perfuzji mechanicznej w hipotermii (*hypothermic machine perfusion* – HMP) w sposób ciągły lub przez krótki czas przed implantacją narządu [23]. W modelu przedklinicznym wykazano, że HMP zmniejsza uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne i chroni drogi żółciowe przed uszkodzeniem. Nie udowodniono jednak, aby HMP pozwalała wydłużyć czas przechowywania narządu [24, 25]. Niewątpliwie HMP poprawia stan łożyska naczyniowego wątroby, poprzez rozkurczenie się naczyń i lepsze wypłukanie narządu z resztek krwi oraz produktów uwalnianych w czasie jego pobierania (metabolity, cytokiny, martwe komórki lub ich fragmenty).

Doświadczenia kliniczne grupy Dutkowskiego z Zurychu z zastosowaniem HMP wątroby w krótkim czasie przed przeszczepieniem udowodniły znaczącą

redukcję występowania cholangiopatii niedokrwiennej w przypadku użycia narządów od dawców DCD o rozszerzonych kryteriach [26]. Kontynuacja badań przyniosła potwierdzenie zmniejszenia odsetka cholangiopatii wewnątrzwątrobowej oraz poprawę rocznego przeżycia po przeszczepieniu narządów pobranych od dawców DCD o rozszerzonych kryteriach (i przechowywanych za pomocą HMP) w porównaniu z dawcami DCD o standardowych kryteriach [27].

Ze względu na wymiary pompy, jej wagę i brak poręczności mechaniczna perfuzja stosowana jest zazwyczaj po przywiezieniu narządu do ośrodka transplantacyjnego. Brakuje danych porównujących perfuzję od momentu pobrania do przeszczepienia (ciągłą) z perfuzją stosowaną (najczęściej) przez 2–3 godziny po przywiezieniu narządu a przed jego przeszczepieniem. Guarrera i wsp. sugerują, że wydłużenie czasu niedokrwienia przez HMP może negatywnie wpłynąć na wyniki przeszczepiania, dlatego zachęca do opracowania przenośnego urządzenia. Aktualnie w USA toczą się badania z wykorzystaniem przenośnego urządzenia do perfuzji wątroby (Organ Recovery – LifePort Liver Transporter), kiedy wątroba podłączana jest do pompy zaraz po pobraniu i perfundowana przez cały czas transportu z ośrodka dawcy do ośrodka transplantacyjnego.

Wydaje się, że odpowiednie natlenowanie płynu perfuzyjnego działa ochronnie na wątrobę, zmniejszając uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne [28], chociaż nie jest znane idealne ciśnienie tlenu, jakie należy uzyskać. Wyniki badań nie są jednoznaczne i prawdopodobnie istotne będzie zachowanie równowagi pomiędzy korzystnym wpływem tlenu a produkcją wolnych rodników tlenowych [28, 29]. Toczy się również dyskusja, czy tlen powinien być podawany do płynu perfuzyjnego aktywnie (np. przez oksygenator) czy biernie [30].

Na obecnym etapie wiedzy wydaje się, że HMP nie pozwala na ocenę żywotności narządu. W czasie hipotermii nie jest wytwarzana żółć i chociaż oznaczenie aktywności transaminaz w płynie perfuzyjnym może korelować ze stopniem uszkodzenia narządu, to nie ma wiarygodnych danych, aby HMP mogła być stosowana jako narzędzie do przewidywania wyników przeszczepienia (zarówno we wczesnym, jak i odległym okresie) [30–33]. Badania Dutkowskiego i Schlegel z wykorzystaniem do tego celu oznaczenia mononukleotydu flawinowego (*flavin mononucleotide* – FMN) w płynie perfuzyjnym być może zmieniają ten pogląd.

## MECHANICZNA PERFUZJA WĄTROBY W NORMOTERMII

Mechaniczna perfuzja w normotermii (*normothermic machine perfusion* – NMP) symuluje warunki

*in vivo* i wymaga podwójnej perfuzji przez tętnicę wątrobową i żyłę wrotną, podobnie jak w warunkach fizjologicznych. Uważa się, że NMP umożliwia ocenę żywotności narządu [34, 35], zmniejsza PNF, poprawia wczesną funkcję przeszczepu i zmniejsza niedokrwinną cholangiopatię poprzez poprawę perfuzji oraz ochronę spłotu naczyniowego i gruczołów okołozółciowych [36–38]. Mechaniczna perfuzja w normotermii jest bardziej skomplikowana niż HMP, wymaga ciągłego nadzoru, jest droższa i w razie awarii może skutkować utratą przechowywanego narządu.

Mechaniczna perfuzja w normotermii została wdrożona po raz pierwszy jako eksperymentalna terapia u ludzi przez Op den Dries i wsp. w 2013 r. [34]. Od tego czasu opublikowano kilka doświadczeń z użyciem NMP, najczęściej w małych grupach odrzuconych wątrob. Udowodniono, że NMP jest wykonalna i bezpieczna [39–41]. Po licznych badaniach przedklinicznych dotyczących bezpieczeństwa prowadzenia NMP [42], w 2018 roku Nasralla i wsp. opublikowali pierwsze badanie kliniczne z randomizacją porównujące wyniki przeszczepienia wątroby przechowywanej za pomocą NMP oraz SCS [43]. Wykazano, że w przypadku NMP dochodzi do mniejszego uszkodzenia narządu w porównaniu z SCS, które mierzono za pomocą szczytowej wartości aminotransferazy asparaginianowej w 7. dniu po przeszczepieniu wątroby. Nie stwierdzono różnic w zakresie powikłań oraz przeżycia chorego i przeżywalności graftu. Perfuzję prowadzono od momentu pobrania wątroby przy użyciu przenośnego urządzenia Metra firmy Organox.

Mechaniczną perfuzję w normotermii można również stosować w okresie przedimplantacyjnym jako narząd do oceny żywotności narządu. Postuluje się, że w ocenie mogą być pomocne oznaczenie klirensu mleczanów, produkcja i parametry biochemiczne żółci [44, 45].

Pomimo licznych publikacji na temat NMP istnieje nadal wiele pytań, które wymagają udzielenia odpowiedzi. Nie wiadomo, jak daleko można przesunąć granicę akceptacji narządu do przeszczepienia. Nie ustalono ponadto, które narządy mogłyby odnieść największą korzyść z NMP, bez pogorszenia wyników odległych przeszczepienia wątroby [46, 47]. Nie są również określone kryteria żywotności narządu, które mogłyby służyć do akceptacji narządu poddanego NMP. Nie wiadomo, czy lepsza byłaby perfuzja od momentu pobrania narządu przez cały czas przechowywania (konieczność użycia i transportu urządzenia do szpitala dawcy), czy wystarczyłaby kilkugodzinna perfuzja w ośrodku transplantacyjnym. Być może obecne trwające badania przyniosą w najbliższym czasie odpowiedzi.

## DOŚWIADCZENIA WŁASNE

W Polsce dopiero od niedawna rozpoczęto stosowanie mechanicznej perfuzji wątroby w praktyce klinicznej. Pierwsze, zakończone powodzeniem przeszczepienie wątroby przechowywanej za pomocą mechanicznej perfuzji w hipotermii wykonano w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (ul. Banacha 1 a) w 2020 roku. W 2021 roku rozpoczęto stosowanie mechanicznej perfuzji wątroby w hipotermii w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (ośrodek autora, ul. Nowogrodzka 59) w przypadku narządu pochodzącego od suboptymalnego dawcy. Pierwsze zabiegi perfuzji wątroby potwierdziły bezpieczeństwo oraz zasadność stosowania tej metody przechowywania.

Warszawski Uniwersytet Medyczny jest obecnie jedynym miejscem w Polsce, gdzie stosowana jest mechaniczna perfuzja wątroby w hipotermii. Pozwala to na rozszerzanie kryteriów akceptacji zmarłego dawcy wątroby oraz zwiększenie liczby wykonywanych przeszczepień przy uzyskaniu porównywalnych wyników wczesnych i odległych.

## PODSUMOWANIE

Mechaniczna perfuzja wątroby przed przeszczepieniem otwiera nowe możliwości w transplantologii. Wprowadzenie perfuzji do praktyki klinicznej pozwala z nadzieją patrzeć na zwiększenie wykorzystania narządów (większa liczba przeszczepów) przy zachowaniu dotychczasowych dobrych wyników. Poprawa przechowywania, lepsze wypłukanie, ocena żywotności oraz terapia izolowanego narządu to tylko przykłady korzyści, jakie wydają się wynikać z zastosowania nowoczesnych technik perfuzji. Najbliższe lata pokażą, kiedy i w jakich sytuacjach będzie korzystne stosowanie wybranej techniki perfuzji mechanicznej wątroby.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

## PIŚMIENICTWO

- Vitale A, Morales RR, Zanusi G, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 654-62.
- Adam R, Karam V, Cailliez V, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int* 2018; 31: 1293-317.
- Czerwiński J, Malanowski P. Poltransplant Information Bulletin [Poltransplant Biuletyn Informacyjny]. 2 (28). Accessed May 1, 2021. <http://www.poltransplant.org.pl>
- Akateh C, Beal EW, Whitson BA, Black SM. Normothermic ex-vivo liver perfusion and the clinical implications for liver transplantation. *J Clin Transl Hepatol* 2018; 6: 276-82.
- Wijnen RM, Booster MH, Stubenitsky BM, et al. Outcome of transplantation of non-heart-beating donor kidneys. *Lancet* 1995; 345: 1067-70.
- Aubert O, Kamar N, Vernerey D, et al. Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: prospective, population based cohort study. *BMJ* 2015; 351: h3557.
- Irish WD, Ilsley JN, Schnitzler MA, et al. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10: 2279-86.
- Cho YW, Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW. Transplantation of kidneys from donors whose hearts have stopped beating. *N Engl J Med* 1998; 338: 221-5.
- Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006; 6: 783-90.
- Brüggenwirth IMA, van Leeuwen OB, Porte RJ, Martins PN. The emerging role of viability testing during liver machine perfusion. *Liver Transplant* 2021. doi: 10.1002/lt.26092.
- Serifs N, Matheson R, Cloonan D, et al. Machine perfusion of the liver: a review of clinical trials. *Front Surg* 2021; 8: 64.
- Lindbergh CA. An apparatus for the culture of whole organs. *J Exp Med* 1935; 62: 409-31.
- Carrel A. Landmark article, Nov 14, 1908: Results of the transplantation of blood vessels, organs and limbs. By Alexis Carrel. *JAMA* 1983; 250: 944-53.
- Belzer FO, Park HY, Vetto RM. Factors influencing renal blood flow during isolated perfusion. *Surg Forum* 1964; 15: 222-4.
- Belzer FO, Ashby BS, Gulyassy PF, Powell M. Successful seventeen-hour preservation and transplantation of human-cadaver kidney. *N Engl J Med* 1968; 278: 608-10.
- Belzer FO. Organ preservation: a personal perspective. In: History of Transplantation: Thirty-Five Recollection. Terasaki PI (ed.). UCLA Tissue Typing Laboratory, California, USA 1991; 597-613.
- Brettschneider L, Daloze PM, Huguet C, et al. Successful orthotopic transplantation of liver homografts after eight to twenty-five hours preservation. *Surg Forum* 1967; 18: 376-8.
- Brettschneider L, Daloze PM, Huguet C, et al. The use of combined preservation techniques for extended use of combined preservation techniques for extended storage of orthotopic liver homografts. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 126: 263-74.
- Starzl TE. Donor hepatectomy and liver preservation-ex vivo perfusion. In: Experience in Hepatic Transplantation. Starzl TE (ed.). W.B. Saunders Company, Philadelphia 1969; 58-64.
- Collins GM, Bravo-Shugartman M, Terasaki PI. Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours' ice storage. *Lancet* 1969; 2: 1219-22.
- Watkins GM, Prentiss NA, Couch NP. Successful 24-hour kidney preservation with simplified hyperosmolar hyperkalemic perfusate. *Transplant Proc* 1971; 3: 612-5.
- Ploeg RJ, Goossens D, McAnulty JF, et al. Successful 72-hour cold storage of dog kidneys with UW solution. *Transplantation* 1988; 46: 191-6.
- Schlegel A, Dutkowski P. Role of hypothermic machine perfusion in liver transplantation. *Transpl Int* 2015; 28: 677-89.
- op den Dries S, Sutton ME, Karimian N, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion prevents arteriolonecrosis of the

- peribiliary plexus in pig livers donated after circulatory death. *PLoS One* 2014; 9: e88521.
25. Schlegel A, Graf R, Clavien PA, Dutkowski P. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) protects from biliary injury in a rodent model of DCD liver transplantation. *J Hepatol* 2013; 59: 984-91.
  26. Dutkowski P, Schlegel A, de Oliveira M, et al. HOPE for human liver grafts obtained from donors after cardiac death. *J Hepatol* 2014; 60: 765-72.
  27. Dutkowski P, Polak W, Muiesan P, et al. First comparison of hypothermic oxygenated perfusion versus static cold storage of human donation after cardiac death liver transplants: an international-matched case analysis. *Ann Surg* 2015; 262: 764-71.
  28. Luer B, Koetting M, Efferz P, Minor T. Role of oxygen during hypothermic machine perfusion preservation of the liver. *Transpl Int* 2010; 23: 944-50.
  29. Hart NA, van der Plaats A, Faber A, et al. Oxygenation during hypothermic rat liver preservation: an in vitro slice study to demonstrate beneficial or toxic oxygenation effects. *Liver Transpl* 2005; 11: 1403-11.
  30. Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, et al. Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: the first clinical series. *Am J Transplant* 2010; 10: 372-81.
  31. Monbaliu D, Liu Q, Libbrecht L, et al. Preserving the morphology and evaluating the quality of liver grafts by hypothermic machine perfusion: a proof-of-concept study using discarded human livers. *Liver Transpl* 2012; 18: 1495-507.
  32. Liu Q, Vekemans K, Iania L, et al. Assessing warm ischemic injury of pig livers at hypothermic machine perfusion. *J Surg Res* 2014; 186: 379-89.
  33. Bruinsma BG, Wu W, Ozer S, et al. Warm ischemic injury is reflected in the release of injury markers during cold preservation of the human liver. *PLoS One* 2015; 10: e0123421.
  34. op den Dries S, Karimian N, Sutton ME, et al. Ex vivo normothermic machine perfusion and viability testing of discarded human donor livers. *Am J Transplant* 2013; 13: 1327-35.
  35. Sutton ME, op den Dries S, Karimian N, et al. Criteria for viability assessment of discarded human donor livers during ex vivo normothermic machine perfusion. *PLoS One* 2014; 9: e110642.
  36. Ravikumar R, Leuvenink H, Friend PJ. Normothermic liver preservation: a new paradigm? *Transpl Int* 2015; 28: 690-9.
  37. Imber CJ, St Peter SD, de Cenarruzabeitia IL, et al. Optimisation of bile production during normothermic preservation of porcine livers. *Am J Transplant* 2002; 2: 593-9.
  38. Boehnert MU, Yeung JC, Knaak JM, et al. Normothermic acellular ex vivo liver perfusion (NEVLP) reduces liver and bile duct in DCD liver grafts. *Am J Transplant* 2013; 13: 3290.
  39. Watson CJE, Kosmoliaptsis V, Pley C, et al. Observations on the ex situ perfusion of livers for transplantation. *Am J Transplant* 2018; 18: 2005-20.
  40. Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ, et al. Transplantation of discarded livers following viability testing with normothermic machine perfusion. *Nat Commun* 2020; 11: 2939.
  41. Raigani S, De Vries RJ, Carroll C, et al. Bridging the gap: normothermic perfusion of discarded livers significantly alleviates the donor shortage in the United States. *Transplantation* 2020; 104 (S3).
  42. Ravikumar R, Jassem W, Mergental H, et al. Liver transplantation after ex vivo normothermic machine preservation: a phase 1 (first-in-man) clinical trial. *Am J Transplant* 2016; 16: 1779-87.
  43. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature* 2018; 557: 50-6.
  44. Watson CJ, Kosmoliaptsis V, Randle LV, et al. Preimplant normothermic liver perfusion of a suboptimal liver donated after circulatory death. *Am J Transplant* 2016; 16: 353-7.
  45. Perera T, Mergental H, Stephenson B, et al. First human liver transplantation using a marginal allograft resuscitated by normothermic machine perfusion. *Liver Transpl* 2016; 22: 120-4.
  46. Martins PN, Rizzari MD, Ghinolfi D, et al. Design, analysis, and pitfalls of clinical trials using ex situ liver machine perfusion: the International Liver Transplantation Society Consensus Guidelines. *Transplantation* 2021; 105: 796-815.
  47. Bhogal RH, Mirza DF, Afford SC, Mergental H. Biomarkers of liver injury during transplantation in an era of machine perfusion. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 1578.

## PRACA POGLĄDOWA

# Nawroty raka wątrobowokomórkowego po transplantacji wątroby

## Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation

Wojciech Straś<sup>1</sup>, Dariusz Wasiak<sup>1</sup>, Olga Tronina<sup>2</sup>,  
Marta Hreńczuk<sup>1</sup>, Piotr Małkowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego, Transplantacyjnego  
i Leczenia Pozaustrojowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
<sup>2</sup>Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób  
Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

**ADRES DO KORESPONDENCJI:** Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego, Transplantacyjnego i Leczenia Pozaustrojowego,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny, e-mail: [piotr.malkowski@wum.edu.pl](mailto:piotr.malkowski@wum.edu.pl), [olga.tronina@wum.edu.pl](mailto:olga.tronina@wum.edu.pl)

### STRESZCZENIE

Przeszczepienie wątroby jest najskuteczniejszym leczeniem wczesnych postaci raka wątrobowokomórkowego (HCC). Pomiędzy stosowania restrykcyjnych kryteriów przy kwalifikacji do transplantacji, odsetek nawrotów raka jest wciąż wysoki, gdyż mieści się między 8% a 20%, i stanowi istotny czynnik prognozowania przeżycia biorców. Ryzyko nawrotu raka zależy od wielu czynników omawianych w artykule. Ponadto dyskutowana jest rola różnych modeli identyfikujących grupy chorych o wysokim oraz niskim ryzyku nawrotu. Umożliwiają one zaplanowanie rekomendacji i protokołów badań przesiewowych po transplantacji, gwarantując wczesne jego rozpoznanie i skuteczne leczenie. W erze zwiększającej się liczby transplantacji wątroby z powodu HCC utworzenie rekomendacji dotyczących badań przesiewowych jest bardzo pilne.

**SŁOWA KLUCZOWE:** transplantacja wątroby, rak wątrobowokomórkowy, wznowa raka wątrobowokomórkowego po transplantacji wątroby.

### ABSTRACT

Liver transplantation is the best treatment for patients with early stage hepatocellular carcinoma (HCC). Despite the use of restrictive criteria, the recurrence is still high, affects between 8% and 20% of the cases and is an important predictor of survival after liver transplantation. The risk of recurrence depends on a number of factors which are discussed in this review. The authors also discuss the clinical presentation and treatment methods of recurrence and its prognosis. In addition, the role of the developed different models identifying the groups of patients with high and low risk of recurrence is discussed, enabling the planning of recommendations and screening protocols after transplantation, guaranteeing its early diagnosis and effective treatment. In the era of the increasing number of liver transplants due to HCC, creating a screening recommendation is very urgent.

**KEY WORDS:** liver transplantation, carcinoma hepatocellulare, recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation.

### WSTĘP

Przeszczepienie wątroby (*liver transplantation* – LTx) od początku znalazło się w arsenale metod terapeutycznych leczenia raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Jednoczesne usunięcie nowotworu oraz choroby wątroby, najczęściej marskości, odpowiedzialnej za onkogenę wydawało się idealnym i racjonalnym postępowaniem [1].

Początki jednak nie były łatwe. W latach 80. XX wieku wysoki odsetek nawrotów, sięgający 50%, skutkował wysoką śmiertelnością biorców, z 5-letnim przeżyciem nieprzekraczającym 20–40% [1–3]. Tak złe wyniki spowodowały decyzję amerykańskich władz medycznych,

że HCC przestał być wskazaniem do przeszczepienia wątroby [1, 4].

Wprowadzone przez Mazzafero kryteria kwalifikacji chorych z HCC do LTx (jeden guz do 5 cm lub trzy guzy, z których żaden nie przekracza 3 cm oraz nieobecność inwazji naczyniowej) oparte na morfologicznych cechach guza widocznych w przedoperacyjnej tomografii komputerowej zmieniły sytuację [1, 5]. Kryteria mediolańskie wpłynęły na znaczną poprawę wyników LTx [5, 6], zostały zaadaptowane przez większość ośrodków i stały się złotym standardem [7, 8]. Wraz ze zwiększającym się odsetkiem wykonywanych LTx z powodu HCC pojawiły się inne kryteria (np. University of California,



San Francisco – UCSF) rozszerzające wskazania o mniej restrykcyjne wymogi dotyczące wielkości i liczby guzów. Umożliwiają one szerszy dostęp do leczenia LTx chorym z bardziej zaawansowanymi HCC [9–13]. Wyniki tych operacji były gorsze, w 5-letnim okresie od transplantacji wzrósł odsetek nawrotów raka, a przeżycia 5-letnie były znacznie krótsze w porównaniu z chorymi spełniającymi kryteria mediolańskie [11, 14]. Większość autorów ocenia, że nawroty raka występują w 8–20% przypadków [15–21] i wpływają na przeżycie chorych, ciągle stanowią wyzwanie dla transplantologów. Uważa się, że przyczyną nawrotów jest nie dość doskonała przedoperacyjna, radiologiczna ocena parametrów guza wpływająca na kwalifikację chorych do LTx, pozbawiona możliwości precyzyjnego określenia jego agresywności wyrażonej naciekaniami na naczynia i histopatologicznym stopniem złośliwości [7, 14, 20–22]. Biologia nowotworu z jego potencjalnymi predyspozycjami do nawrotów może być oceniana dopiero po operacji w dokładnym badaniu usuniętej wątroby. Liczne badania biomarkerów genetycznych raka wpływających na jego nawroty dotyczyły pooperacyjnej oceny usuniętych guzów i z tego powodu również nie mogły znaleźć szerszego zastosowania w kwalifikacji chorych do transplantacji [23–26]. Od ponad dekady trwają badania nad jedynymi dotychczas, szeroko wykorzystywanymi w praktyce klinicznej markerami biologii HCC, które korelują z zaawansowaniem nowotworu, tendencją do nawrotów i ogólnym rokowaniem. Są nimi:  $\alpha$ -fetoproteina (AFP) oraz wskaźnik oparty na stosunku liczby neutrofilów do limfocytów (*neutrophil-lymphocyte ratio* – NLR). Parametry oceniane przed operacją mogą być przydatne przy kwalifikacji do LTx i oceny stopnia ryzyka nawrotu raka [19, 20, 27].

W niniejszej pracy autorzy przedstawiają liczne czynniki ryzyka wpływające na częstość nawrotów raka, zarówno te stwierdzane przed LTx, jak i te, które mogą być oceniane jedynie po zabiegu. Mają one wpływ na kwalifikację do przeszczepienia chorych o optymalnym, najmniejszym ryzyku nawrotu i klasyfikację biorców wątroby w zależności od stopnia ryzyka nawrotu. Mogą być również przydatne w ustaleniu rodzaju, częstości i czasu trwania badań skriningowych biorców wykonywanych w celu wczesnego wykrycia ewentualnego nawrotu, umożliwiających skuteczne leczenie [7, 19, 20, 27–30].

## CZYNNIKI RYZYKA STWIERDZANE PRZED ZABIEGIEM

### Wielkość i liczba guzów

Stosowanie klasyfikacji Milano udowodniło, że ograniczenie wielkości i liczby guzów poprawia wyniki

LTx. Kwalifikowanie do LTx chorych z guzami większymi niż 5 cm zwiększa ryzyko wznowy nowotworu [19]. Nieco inaczej jest przy większej liczbie, szczególnie małych guzów; ryzyko nawrotu nie zwiększa się proporcjonalnie do wzrostu liczby guzów. Prawdopodobnie jest to spowodowane niewielkim odsetkiem inwazji naczyń w przebiegu małych nowotworów [31]. Teza ta znajduje potwierdzenie w pracy Welling i wsp., w której stwierdzono, że powiększenie średnicy największego guza o 1 cm powoduje wzrost ryzyka nawrotu o 36%, bez związku z liczbą pozostałych zmian [32].

### Naciekanie naczyń

Stwierdzenie zarówno mikro-, jak i makroinwazji naczyń, istotnych czynników determinujących częstość nawrotów, oraz czas przeżycia znacznie pogarsza wyniki LTx, co powoduje zwiększenie śmiertelności o 50% w porównaniu z biorcami bez inwazji naczyń [11, 19]. Chociaż makronaciekanie naczyń – gałęzi żyły wrotnej lub żył wątrobowych – może być niekiedy stwierdzone w przedoperacyjnych badaniach obrazowych i być podstawą do skreślenia z listy oczekujących, dokładna ocena tego zjawiska jest jedynie możliwa po operacji.

W związku z tym, że dokładne studium guza oraz naciekania naczyń jest dokonywane w badaniu usuniętej wątroby, zagadnienia te zostaną szerzej omówione w ocenie czynników pooperacyjnych.

### $\alpha$ -Fetoproteina (AFP)

Podwyższone stężenie AFP występuje w ok. 60% przypadków HCC. W rozpoznaniu tego raka stanowi ona tylko marker pomocniczy, ale gdy jej poziom jest podwyższony, może być wyznacznikiem rokowania świadczącym o biologicznej agresywności nowotworu, najprawdopodobniej w przebiegu mikroinwazji naczyniowej. Berry i wsp. wykazali proporcjonalną zależność pomiędzy stężeniem AFP a przeżyciem chorych po LTx [33]. Giard i wsp. stwierdzili, że wzrost AFP większy niż 7,5 ng/ml miesięcznie, niezależnie od zastosowanego regionalnego leczenia pomostowego (termoablacji, chemoembolizacji), jest związany z nawrotem HCC po LTx i może stanowić wykładnik mikroinwazji naczyniowej [34]. Mahmud i wsp. uważają, że wysokie przedoperacyjne stężenie AFP jest przyczyną zwiększonej śmiertelności wywołanej nawrotem raka [27].

Liczni autorzy proponowali różne poziomy odcięcia AFP, powyżej których chorzy nie powinni być kwalifikowani do LTx z powodu znacznego ryzyka nawrotu. Toso i wsp. oraz Hameed i wsp. za graniczny poziom AFP

przyjęli odpowiednio wartości 400 ng/ml i 1000 ng/ml [35–37].

Ostatnio pojawiły się doniesienia dotyczące oznaczania homocysteiny, której stężenie powyżej 12,75  $\mu\text{mol/l}$  może być markerem agresywności guza u chorych z niepodwyższonym stężeniem AFP (AFP  $\leq 20$  ng/ml) [38]. U chorych z prawidłowym poziomem AFP podwyższone stężenie homocysteiny ( $> 12,75$   $\mu\text{mol/l}$ ) skutkowało obniżonym do 53% odsetkiem 3-letnich przeżyć bez nawrotu w porównaniu z chorymi z niskim poziomem homocysteiny, u których ten odsetek wynosił 92% [38].

### Wskaźnik neutrofilów do limfocytów (NLR)

Wskaźnik ten stwierdzany we krwi obwodowej może być wyznacznikiem odpowiedzi zapalnej na nowotwór, potęgującej ryzyko przerzutów lub wznowy, a także pogarszającym rokowanie [19, 39]. Halazun i wsp. pierwsi wykazali, że wskaźnik większy niż 5, wyznaczany w bezpośrednim okresie przedoperacyjnym stanowi wykładnik zwiększonego ryzyka nawrotu raka oraz krótszego przeżycia chorych operowanych z powodu przerzutów do wątroby raka jelita grubego [40]. W kolejnej pracy [41] udowodniono, że wskaźnik powyżej 5 jest niezależnym czynnikiem gorszego rokowania, zwiększonego ryzyka nawrotu HCC i krótszego wolnego od nawrotu przeżycia chorych po LTx z powodu HCC. Obserwacje te potwierdziło wielu autorów [20, 42, 43].

Liczne prace retrospektywnie oceniające zarówno morfologiczne, jak i biologiczne wykładniki ryzyka miały na celu stworzenie obiektywnych modeli czynników odpowiedzialnych za nawroty HCC u chorych kwalifikowanych do LTx [22, 29, 44, 45]. W związku z tym, że oparte były głównie na czynnikach określanych po LTx (pomiar wielkości objętości i liczby guzów, naciekanie na naczynia, stopień złośliwości nowotworu) zostaną omówione szerzej w dalszej części pracy.

### Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) i rezonans magnetyczny (NMR)

Skuteczność pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography* – PET) w rozpoznawaniu HCC nie przekracza 50%, ponieważ wysoko zróżnicowane guzy mają podobny do prawidłowych hepatocytów metabolizm glukozy [19]. Stosowanie pochodnej glukozy jako izotopowego znacznika może być użyteczne w rozpoznawaniu HCC o znacznej agresywności [46]. Wizualizacja HCC w wątrobie świadczy o niskim zróżnicowaniu guza oraz inwazji naczyniowej, predysponujących do nawrotów i obniżenia 5-let-

niego przeżycia po LTx [47, 48]. Podobnie obecność mikrosatelitów guza stwierdzanych w fazie wątrobowej rezonansu magnetycznego (*nuclear magnetic resonance* – NMR) z użyciem pochodnych gadoliny świadczy o mikroinwazji naczyń i zwiększa ryzyko nawrotu HCC po LTx [49].

### Terapia pomostowa i odpowiedź na terapię lokoregionalną

Terapia pomostowa, w postaci termoablacji lub chemoembolizacji guza, jest zalecana chorym spełniającym kryteria mediolańskie zakwalifikowanych do LTx, gdy czas oczekiwania na operację jest dłuższy niż 6 miesięcy [8]. Ma przeciwdziałać skreśleniom chorych z listy oczekujących z powodu rozwoju nowotworu. Korzyści wynikające z terapii pomostowych, szczególnie w przypadku nieuzyskania całkowitej martwicy guza, są obecnie przez niektórych autorów kwestionowane. Stwierdzili oni większe ryzyko nawrotu u chorych, u których lokoregionalna terapia spowodowała tylko częściową martwicę guza [50, 51].

Lokoregionalna terapia guzów u chorych z HCC, poza terapią pomostową, jest stosowana jako metoda, która może zmniejszyć wymiary guza (*downstaging*) i umożliwić kwalifikację chorego do LTx. Udowodniono, że wyniki terapii mogą posłużyć do lepszej selekcji kandydatów do LTx. Korzystna odpowiedź na leczenie pozwala na kwalifikację i zmniejsza ryzyko nawrotu [16, 30, 51–53].

### Zespół metaboliczny i otyłość

Od pewnego czasu wzrasta odsetek LTx z powodu HCC wywołanego niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (NASH), często w przebiegu zespołu metabolicznego [54–56]. Ryzyko powstania HCC u chorych z otyłością i cukrzycą jest pięciokrotnie większe niż u chorych bez tych patologii [57]. Patomechanizm onkogenezy jest wieloczynnikowy. Zdaniem wielu autorów zapalenie, marskość wątroby, cukrzyca, oporność na insulinę, zaburzenia w metabolizmie tłuszczu, dysbioza jelitowa oraz wady genetyczne odgrywają rolę w powstawaniu HCC [58–60]. Według niektórych autorów otyłość zwiększa dwukrotnie śmiertelność po LTx z powodu HCC, wzrasta również ryzyko inwazji naczyniowej z tendencją do częstszych nawrotów i krótszego czasu przeżycia bez wznowy raka [61, 62]. Według nich otyłość pobudza onkogenezę przez zaburzenia proporcji pomiędzy adiponektyną a leptyną wywołującą wzrost aktywności naczyniowego czynnika wzrostu (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) stymulującą angiogenezę i proliferację guza [61, 62]. Pomimo powyższych doniesień w pra-

cy porównującej wyniki LTx u chorych z HCC z etiologią NASH oraz inną niż NASH przyczyną raka, nie stwierdzono różnic w częstości nawrotów wynoszącą odpowiednio 13,3% i 14%. Ponadto odnotowano dłuższe przeżycia ogólne i wolne od wznowy u chorych z NASH [63]. Metaanaliza opracowana na materiale 40 495 przypadków LTx z powodu HCC opublikowana w 2021 roku wykazała najniższy (8%) odsetek wznów raka u chorych z NASH w porównaniu z odsetkami wznów raka z etiologią wirusową i alkoholową [64].

## Infekcje wirusowe

Infekcja wirusowa HCV i HBV zwiększa ryzyko nawrotu. Tan i wsp. we wspomnianej metaanalizie stwierdzili, że u chorych z nawrotami HCC po LTx 18% i 11% dotyczyło odpowiednio etiologii HBV i HCV [64]. Zakażenia HBV przeważają w Azji, dlatego też znaczna część artykułów pochodzi z tego regionu. Li i wsp. oraz Yuan i wsp. na podstawie przeprowadzonych metaanaliz uważają, że terapia HBV analogami nukleotydowymi i nukleozydowymi obniża ryzyko nawrotu raka, przedłuża czas przeżycia bez nawrotu oraz zwiększa 5-letnie przeżycie ogólne w porównaniu z chorymi nieleczonymi [65, 66]. Ryzyko nawrotu HCC po LTx wzrasta wraz z wysoką wiremią, może być związane ze specyficzną, prokancerogenną mutacją wirusa [67, 68]. Teng i wsp. wskazują na możliwość oznaczania onkogenego białka „Pre-S mutant”, będącego biomarkerem zwiększonego ryzyka wystąpienia HCC oraz jego nawrotu u chorych z przewlekłą infekcją HBV [69].

W przypadku zakażenia HCV sytuacja nie jest już tak jednoznaczna, zwłaszcza w przypadku leczenia bezinterferonowymi, bezpośrednio działającymi lekami przeciwwirusowymi (*direct-acting antivirals* – DAA). Pierwsze doniesienia alarmowały o wzroście zachorowań na HCC (zarówno *de novo*, jak i nawrotu po leczeniu) chorych z przewlekłym zakażeniem HCV poddanych terapii DAA [70, 71]. Większość autorów później przeprowadzonych metaanaliz oraz prac opartych na większym materiale chorych nie potwierdzało pierwotnych doniesień. Początkowo wykazywano brak dowodów na to, aby terapia DAA wpływała na rozwój HCC, a obecnie przedstawiono argumenty na zmniejszenie odsetka powstałych raków oraz ich nawrotów u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV leczonych nowymi lekami bezinterferonowymi [72–77]. Kohli i wsp. w 2012 roku oraz grupa francuskich autorów w 2016 roku opublikowali prace, w których stwierdzili mniejsze ryzyko nawrotu HCC u chorych leczonych po LTx zarówno interferonem, jak i DAA [72, 78]. W rekomendacjach Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Wątroby (*International Liver Transplantation*

*Society* – ILTS) opublikowanych w 2017 roku zaleca się leczenie DAA chorych z HCC i marskością w przebiegu zakażenia HCV, gdy przewidywany czas oczekiwania na LTx będzie dłuższy niż 3–6 miesięcy [79]. Międzynarodowe, wielośrodkowe badanie nad wpływem terapii antywirusowej na wyniki LTx z powodu HCC i zakażenia HCV wykazały, że 5-letnie przeżycie bez wznowy u chorych leczonych przed zabiegiem DAA, interferonem oraz nieleczonych wynosiło odpowiednio 93%, 84,8% i 73,9%. Terapia DAA zarówno podczas oczekiwania na LTx, jak i po niej nie zwiększała ryzyka nawrotu raka [80]. Jain i wsp. oraz Lim i wsp. w pracach na niewielkim materiale chorych z HCC i HCV stwierdzili większe ryzyko nawrotu raka u chorych leczonych DAA przed LTx w porównaniu z chorymi nieleczonymi z tym, że w przypadku pierwszej pracy dotyczyło to tylko 3 spośród 5 chorych, którzy nie uzyskali trwałej odpowiedzi wirusologicznej [81, 82]. Badanie przeprowadzone w ośrodku w Padwie nie wykazało różnic w odsetku skreśleń z listy oczekujących oraz w nawrotach raka po LTx pomiędzy chorymi z HCC i HCV leczonymi i nieleczonymi DAA [83]. Podobnie w wielośrodkowym, retrospektywnym badaniu z Ameryki Południowej nie stwierdzono progresji guza u chorych leczonych DAA oczekujących na LTx oraz większego odsetka nawrotów (niezależnie od leczenia DAA przed LTx oraz po niej) w porównaniu z chorymi z HCC nieleczonymi na HCV [84].

## Biopsja

Chociaż rozpoznanie większości guzów HCC opiera się na badaniach obrazowych – tomografii komputerowej (CT) i NMR z kontrastem [85], w niektórych, trudnych diagnostycznie przypadkach wykonuje się biopsję guza. Część autorów uważa, że zwiększa to ryzyko nawrotu raka po LTx, w tym przerzutów pozawątrobowych [86, 87].

## Termin transplantacji

Czas oczekiwania chorych z HCC na LTx musi być optymalny. Zbyt krótki czas nie pozwala na eliminację chorych z agresywną, źle rokującą postacią raka, powodującą wzrost ryzyka nawrotu i krótką przeżywalność po zabiegu [17, 88], natomiast zbyt długi może powodować powiększenie guza, przekraczające kryteria mediolańskie i konieczność skreślenia z listy oczekujących. Mehta i wsp. wykazali, że odsetek skreśleń z listy wynosił 3,2% i 12,4%, gdy czas od rozpoznania HCC i LTx wynosił odpowiednio więcej niż 6 i 18 miesięcy. Ponadto stwierdzono większe 5-letnie ryzyko nawrotu raka u przeszczepionych wcześniej niż 6 miesięcy oraz później niż 18 miesięcy od jego rozpoznania [89].

## CZYNNIKI POOPERACYJNE

### Stopień zróżnicowania guza i naciekanie naczyń

Można je precyzyjnie określić w badaniu morfologicznym eksplantu wątroby. Zarówno guzy nisko zróżnicowane, jak i te powodujące inwazję na naczynia roją gorzej. Guzy nisko zróżnicowane zwiększają znacznie ryzyko nawrotu (39,9% vs 13%) oraz redukują 5-letnie przeżycia bez nawrotu (39,9% vs 57,7%) w porównaniu z guzami bardziej zróżnicowanymi [11, 90]. Podobnie inwazja na naczynia, obserwowana u 16,6% chorych spełniających kryteria mediolańskie, jest istotnym czynnikiem determinującym nawroty i podwajającym śmiertelność [11]. Obecność mikroinwazji lub makroinwazji zwiększa odpowiednio ponaddwukrotnie i niemal ośmiokrotnie ryzyko nawrotu, a 5-letnie przeżycie bez nawrotu dotyczy odpowiednio 44% i 13% w porównaniu z 64% chorymi bez inwazji na naczynia [91].

### Dawca wątroby

Wiek dawcy powyżej 60 lat zdaniem Sharma i wsp. oraz Vagefi i wsp. jest czynnikiem ryzyka nawrotu HCC po LTx wątroby [92, 93]. Orci i wsp. w badaniu z randomizacją 9724 biorców wątroby wykazali, że wiek dawcy powyżej 60 lat, cukrzyca, wskaźnik masy ciała (BMI)  $\geq 35 \text{ kg}^2$ , stłuszczenie wątroby  $\geq 60\%$  oraz narząd pozyskany po zatrzymaniu krążenia z przedłużonym czasem ciepłego niedokrwienia zwiększają ryzyko nawrotu HCC [94].

W obserwacji Kim i wsp. zwiększenie, wskutek perfuzji, ciężaru prawego graftu wątroby pobranego od żywego dawcy podwyższa ryzyko nawrotu raka, skraca czas przeżycia wolnego od wznowy oraz przeżycia ogólnego, przy porównywalnych parametrach guza w grupie o zwiększonej i zmniejszonej wadze graftu [95].

### Czas niedokrwienia narządu

Chociaż wiadomo, że przedłużony czas zimnego niedokrwienia wpływa na zwiększone ryzyko utraty graftu [96], prac poświęconych wpływowi czasu niedokrwienia na ryzyko nawrotu HCC jest niewiele. Nagai i wsp., badając 60 chorych z nawrotem HCC, stwierdzili, że wydłużony czas zimnego niedokrwienia (*cold ischemia time* – CIT) powyżej 10 godzin i czas ciepłego niedokrwienia powyżej 50 minut są niezależnymi czynnikami ryzyka wczesnego, w ciągu roku od LTx, nawrotu raka [97]. Kornberg i wsp. potwierdzili te doniesienia. U 24 chorych z nawrotem HCC wykazali dłuższe czasy zimnego, ciepłego i łącznego czasu niedokrwienia w porównaniu z chorymi bez nawrotu raka [98].

## Technika operacyjna

Potencjalne większe ryzyko niezachowania odpowiedniego marginesu usuwanego guza podczas transplantacji wykonywanej metodą *piggy back* (z zachowaniem przepływu przez żyłę główną dolną) w porównaniu z techniką klasyczną nie znalazło potwierdzenia [99, 100]. Mangus i wsp. nie stwierdzili różnic w częstości nawrotów guza oraz w czasie przeżycia wolnego od wznowy u chorych operowanych dwoma technikami z powodu HCC [99]. Grąt i wsp. wykazali natomiast większe ryzyko nawrotu po zastosowaniu klasycznej LTx wątroby [100].

## Immunosupresja

Liczne prace poświęcone immunosupresji po LTx z powodu HCC potwierdziły wpływ wysokich stężeń inhibitorów kalcyneuryny, długiej steroidoterapii oraz stosowania przeciwciał poliklonalnych na zwiększenie ryzyka nawrotu raka [101–104].

Jednocześnie pojawiały się doniesienia o zachęcających wynikach i skutecznym działaniu przeciwnowotworowym preparatów z grupy inhibitorów m-TOR. Ich zastosowanie w schematach immunosupresji zmniejszało, zdaniem większości autorów, ryzyko nawrotu raka i wydłużało przeżycie chorych [105–109].

Dopiero jednak opublikowanie randomizowanego, prospektywnego, wieloośrodkowego badania klinicznego SILVER-trial dało bardziej wiarygodną ocenę przydatności stosowania pochodnych rapamycyny u chorych po LTx z powodu HCC [110]. Badanie nie wykazało – co prawda – odległego, powyżej 5 lat wydłużenia życia bez wznowy, ale w przedziale czasu pomiędzy 3. a 5. rokiem po LTx parametr ten oraz przeżycie ogólne były ewidentnie przedłużone, zwłaszcza u chorych spełniających kryteria mediolańskie. Schnitzbauer i wsp. w uzupełniającej analizie eksploracyjnej grupy chorych leczonych sirolimusem z badania SILVER stwierdzili, że stosowanie leku powyżej 3 miesięcy po LTx redukuje ryzyko zgonu, a u chorych z AFP  $\geq 10 \text{ ng/ml}$  jeszcze wyraźniej zwiększa korzyści w zakresie przedłużenia przeżycia ogólnego, przeżycia bez wznowy oraz ryzyka nawrotu [111]. W dwóch ostatnio opublikowanych pracach autorzy odnoszą się do wpływu ostrego odrzucania wątroby na ryzyko nawrotu HCC. Gül-Klein i wsp. wykazali ponaddwukrotnie częstsze występowanie wznowy u chorych z historią incydentów ostrego odrzucania w porównaniu z chorymi bez odrzucania. Lai i wsp. ocenili natomiast, że ryzyko nawrotu raka jest 18-krotnie większe u osób leczonych bolusami steroidowymi w porównaniu z chorymi bez odrzucania lub chorymi bez klinicznej manifestacji odrzucania, u których nie stosowano steroidów [112, 113].

W uzupełnieniu przeglądu publikacji dotyczących immunosupresji u chorych po LTx z powodu HCC należy przytoczyć rekomendacje ILTS opublikowane w 2020 roku, które w związku z ewidentnym brakiem dowodów na skuteczność inhibitorów mTOR nie zalecają specyficznej terapii, a jedynie stosowanie niskich dawek inhibitorów kalcyneuryny [21].

### Leczenie adiuwantowe

Próby stosowania po LTx inhibitorów kinazy tyrozynowej (sorafenib) w celu zmniejszenia częstości nawrotów raka, szczególnie u chorych, u których przekroczone były kryteria mediolańskie, okazały się bezskuteczne z powodu licznych działań niepożądanych leku oraz braku skuteczności takiej terapii [114–117]. Zdaniem ekspertów konsensusu onkologów i ekspertów ILTS leczenie adiuwantowe w profilaktyce nawrotów HCC nie jest rekomendowane [21].

### MODELE OKREŚLAJĄCE CZYNNIKI RYZYKA NAWROTU

Wiele spośród wymienionych powyżej czynników ryzyka nawrotu raka może być ostatecznie określonych dopiero pooperacyjnie w ocenie parametrów stwierdzanych w badaniu patomorfologicznym, dlatego ich przydatność w kwalifikowaniu chorych do zabiegu jest ograniczona. Pojawiały się liczne próby tworzenia modeli i skal ryzyka niepowodzenia LTx opartych na parametrach patomorfologicznych, biochemicznych i klinicznych. Niektóre z nich odzwierciedlają biologię nowotworu wskazującą na jego agresywność [22, 29, 44, 45, 91, 118]. Duvoux i wsp. stworzyli prosty system oceny punktowej ryzyka nawrotu opartego na wymiarze i liczbie guzów oraz AFP. Maksymalnie trzy guzy nie większe niż 3 cm oraz AFP  $\leq 100$  oceniano na 0 punktów. Chorzy mający  $\leq 2$  punkty byli w grupie niskiego ryzyka, a mający  $> 2$  punktów w grupie ryzyka wysokiego, z odsetkami nawrotów wynoszącymi odpowiednio 8,8% i 50,6% [45]. Lai i wsp. zaproponowali kryteria oparte na stężeniu AFP i łącznej średnicy guzów. Gdy AFP nie przekracza 400 ng/ml, a średnica guzów 8 cm, to uzyskane wyniki LTx są podobne do wyników chorych spełniających kryteria mediolańskie [44]. Do najpopularniejszych należą skala MORAL i RETREAT [22, 29]. Pierwsza skala obejmuje: kryteria operacyjne (Pre MORAL) – oceniane są trzy czynniki ryzyka (NLR  $> 5$ , AFP  $> 200$ , guz  $> 3$  cm), kryteria pooperacyjne (Post MORAL) – oceniane są 4 czynniki ryzyka (IV stopień zaawansowania histopatologicznego guza, inwazja naczyń, guz  $> 3$  cm, liczba zmian  $> 3$ ) i kryteria łączne (combo-MORAL) – wprowadzono ocenę punk-

tową. W zależności od tej oceny utworzono 4 grupy ryzyka (niskie, średnie, wysokie, bardzo wysokie). Pięcioletnie przeżycie bez nawrotu w grupie bardzo wysokiego ryzyka dotyczyło 17,9% chorych, a w grupie niskiego ryzyka 98,6%. Kryteria mediolańskie były zdecydowanie mniej precyzyjne w zakresie nawrotów w porównaniu z MORAL [22]. W badaniu Mehta i wsp. weryfikowano 721 chorych z HCC spełniających kryteria mediolańskie poddanych LTx w latach 2002–2012. Oceniano inwazję naczyniową, AFP oraz średnicę największego guza i ich liczbę, przydzielając punkty poszczególnym czynnikom. Skala stopni ryzyka wahała się od 0 do 5 lub więcej punktów, odpowiadając 3% 5-letniemu ryzyku nawrotu przy liczbie 0 punktów i ponad 75% 5-letniemu ryzyku nawrotu przy 5 lub więcej punktach [29]. Na podstawie czynników, takich jak wielkość, liczba guzów, stężenie AFP, obecność inwazji naczyniowej oraz etiologia raka (HCV lub inna), w 2018 roku utworzono nowy kalkulator [14], będący modyfikacją i poszerzeniem o czynniki pooperacyjne skali Metroticket (11), który pozwala z pewnym prawdopodobieństwem ustalić prognozę 5-letniego przeżycia chorego po LTx.

Kolejnym nowym modelem jest opracowany na 4089 chorych zweryfikowany, zmodyfikowany i rozszerzony model HALTHCC [118, 119]. Badacze z 16 ośrodków z 8 krajów Europy, Ameryki Północnej i Azji stworzyli spersonalizowany punktowy model oparty na stężeniu AFP, klasyfikacji MELD poszerzonej o stężenie sodu (*Model for End-Stage Liver Disease-sodium* – MELDNa), parametrach guza, etiologii marskości, NLR, wynikach lokoregionalnych terapii, kryteriach mediolańskich oraz istotnych czynnikach pooperacyjnych, takich jak inwazja naczyniowa i histopatologiczne zróżnicowanie guza. U pacjentów o niskim ryzyku (0–5 punktów) stwierdza się bardzo mały odsetek przypadków inwazji naczyń i nisko zróżnicowanych postaci guzów (7,7% i 4,6%) w porównaniu z chorymi z wysokim ryzykiem ( $> 35$  punktów), u których częstość ich występowania wynosi odpowiednio 70,6% i 47,1%. Zdaniem autorów stworzony model jest najdokładniejszy z dotychczasowych w ocenie ryzyka nawrotu i ogólnej przeżywalności chorych po LTx z powodu HCC [118].

Bardzo ciekawa jest wspomniana już metaanaliza oparta na 40 495 przypadkach LTx z powodu HCC. Autorzy nie proponują modelu ryzyka nawrotu, ale przedstawiają ich częstość w zależności od poziomu AFP z punktem odcięcia 50 ng/ml, rodzaju LTx (od zmarłego lub żywego dawcy), spełniania kryteriów mediolańskich, etiologii marskości oraz dochodu i pochodzenia etnicznego pacjenta. Średnia ogólna częstość nawrotów wynosiła 13%, podczas gdy u chorych z AFP  $< 50$  ng/ml 11%, z AFP  $\geq 50$  ng/ml 15%, po LTx od

żywego dawcy 17%, po LTx od dawcy zmarłego 14%, u spełniających kryteria mediolańskie 8%, poza tymi kryteriami 28%, z HBV 18%, z HCV 11%, z NASH 8%, z ALD 10%, z wysokimi dochodami 13%, z dochodami średnimi 15%, u Azjatów 19%, z krajów arabskich 16%, z Ameryki Południowej 11% i z Zachodu 12% [64].

## MONITOROWANIE CHORYCH PO LTx ORAZ LECZENIE NAWROTÓW

Przeważający odsetek nawrotów raka pojawia się w ciągu 2 lat od LTx. Średni czas powstania nawrotu waha się od 15,8 do 17,8 miesiąca [7, 91, 120, 121]. Późne wznovy zdarzają się pomiędzy 2. a 5. rokiem, natomiast ich pojawianie się po 5 latach jest już rzadkością [18]. Dotyczą zarówno wątroby (od 27% do 45%), jak i częściej innych pozawątrobowych lokalizacji (ok. 60%), przeważnie płuc i kości oraz rzadziej nadnercza, otrzewnej i węzłów chłonnych [7, 18, 91, 121–123].

Najskuteczniejszym, radykalnym leczeniem nawrotu raka po LTx jest jego resekcja. Powtórna LTx nie jest rekomendowana. Zalecenia dotyczące innych metod terapii nawrotu nie różnią się od tych stosowanych w leczeniu raka sprzed LTx [7, 8, 21, 28, 120].

Wykonywanie badań przesiewowych po LTx pozwala na wczesne wykrycie nawrotu guza i identyfikację chorych kwalifikujących się do radykalnego leczenia poprawiającego przeżycie [18, 21, 123].

Kryteria kwalifikacji chorych do LTx z powodu HCC [5, 9, 10, 11] oraz liczne modele ryzyka nawrotu raka (m.in. RETREAT, MORAL, HALTHCC) [22, 29, 118, 119] są przydatne przy tworzeniu protokołów badań przesiewowych, szczególnie u chorych o zwiększonym ryzyku nawrotu nowotworu. Każdy chory kwalifikowany do LTx z powodu HCC powinien mieć zaplanowany schemat pooperacyjnych badań przesiewowych [124]. Nie stworzono jednak uniwersalnych, jednolitych protokołów takich badań i ośrodki transplantacyjne kierują się z reguły własnymi zasadami przy doborze narzędzi do prognozowania i badań przesiewowych [7, 18, 21]. Jak wynika z pracy Aggarwal i wsp. ponad 80% amerykańskich ośrodków transplantacji wątroby prowadzi badania przesiewowe, ale jedynie 11% ośrodków wykorzystuje do prognozowania nawrotu jeden z wymienionych modeli ryzyka [18]. Większość autorów rekomenduje wykonywanie CT lub NMR z kontrastem jamy brzusznej i klatki piersiowej oraz oznaczanie stężenia AFP co 3–6 miesięcy przez 2–3 lata. Po tym czasie odstęp między badaniami wydłuża się do 6–12 miesięcy. Scyntygrafia kości z reguły wykonywana jest w przypadku rozpoznania nawrotu [7, 18, 28, 120, 124–126].

Większość badaczy ocenia, że średni czas przeżycia od rozpoznania wznovy wynosi od 10,1 do 12,4 miesią-

ca [7, 28, 121, 122] i zależy od wielu istotnych, zdaniem badaczy problemu, czynników. Na ich podstawie stworzono kilka skal ryzyka zgonu chorych po rozpoznaniu nawrotu raka. Goldaracena i wsp. [7] potwierdzili wcześniejsze doniesienie Sapisochin i wsp. [28], wskazując na trzy istotne czynniki złego rokowania: brak możliwości przeprowadzenia radykalnego leczenia (resekcji lub termoablacji), stężenie AFP w momencie rozpoznania  $\geq 100$  ng/ml oraz wczesny nawrót ( $< 12$  miesięcy po LTx). Chorzy niespełniający żadnego z powyższych kryteriów (możliwa resekcja guza, niskie stężenie AFP, późny nawrót) byli sklasyfikowani do grupy niskiego ryzyka, chorzy spełniający 1–2 kryteria – do grupy o średnim ryzyku, a spełniający wszystkie trzy kryteria – do grupy o wysokim ryzyku. Jednoroczne, trzyletnie i pięcioletnie przeżycie, w zależności od grupy ryzyka, wynosiło odpowiednio 73% vs 55% vs 17%; 41% vs 19% vs 0%; 34% vs 6% vs 0% [7]. Badacze z ośrodka w San Francisco, analizując liczne czynniki, takie jak MELD biorcy przed transplantacją  $> 23$ , czas pojawienia się wznovy, więcej niż 3 guzki, maksymalny wymiar guza, wznova w kościach, stężenie AFP przy rozpoznaniu nawrotu, stężenie sodu u dawcy oraz przedtransplantacyjny wskaźnik neutrofilów do limfocytów, podzielili chorych również na trzy grupy: niskiego, średniego i wysokiego ryzyka. Średni czas przeżycia w tych grupach wynosił odpowiednio 70,6, 12,2 i 3,4 miesiąca [120]. Inni autorzy również donoszą o złym rokowaniu chorych z wczesnym nawrotem [122] oraz niekwalifikujących się do radykalnego leczenia, podczas gdy 1-roczone i 2-letnie przeżycie po radykalnej resekcji wznovy wynosiło odpowiednio 93,8% i 52,6% [127]. Część autorów wskazuje na korzyści konwersji immunosupresji na sirolimus u chorych nieleczonych chirurgicznie [121, 127, 128]. Czas przeżycia chorych otrzymujących sirolimus od momentu rozpoznania nawrotu wynosił 12 miesięcy w porównaniu z 8 miesiącami w grupie o niezmienionym protokole immunosupresji [128]. Ogólne przeżycie chorych dobrze tolerujących sorafenib i leczonych lenwatinibem wynosiło 19,5 miesiąca i było ponad 7 miesięcy dłuższe niż u chorych, którzy przerwali leczenie sorafenibem lub stosowali regorafenib jako lek drugiego wyboru [127]. Według De Simone i wsp. stosowanie sorafenibu w leczeniu nawrotów jest dyskusyjne ze względu na niejednoznaczne wyniki i częste powikłania zmuszające do przerwania terapii [129]. Pacjenci z grupy największego ryzyka leczenia objawowo nie przeżywali roku [120, 127].

## PODSUMOWANIE

Przeszczepienie wątroby jest najlepszą opcją terapeutyczną chorych z wczesną postacią HCC, szczególnie spełniających kryteria mediolańskie. Liczne

badania nad czynnikami ryzyka złego rokowania po LTx pozwoliły niektórym ośrodkom na poszerzenie tych kryteriów i kwalifikowanie do zabiegu chorych z bardziej zaawansowanymi postaciami raka. Umożliwiło to szerszy dostęp chorym do definitywnego leczenia, jednak zwiększyło odsetek nawrotów choroby, które ze względu na niekorzystne rokowanie są ogromnym wyzwaniem dla chorych i lekarzy. Poszerzenie czynników ryzyka nawrotu raka o pooperacyjną ocenę patologiczną usuniętej wątroby pozwoliło na stworzenie różnych modeli ryzyka niepowodzenia LTx, umożliwiających zaliczenie chorych do grup niskiego lub wysokiego ryzyka nawrotu. Brakuje jednak prospektywnych badań pozwalających na stworzenie indywidualnych, zależnych od grupy ryzyka, protokołów badań przesiewowych, które umożliwiają wczesne rozpoznanie nawrotu i skuteczne jego leczenie. Nie ma również rekomendacji co do najbardziej optymalnych metod leczenia nawrotów. Ze względu na wzrastający odsetek wykonywanych LTx z powodu HCC potrzebne są pilnie takie zalecenia oparte na dowodach (*evidence-based*).

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENICTWO

- Ishizaki Y, Kawasaki S. The evolution of liver transplantation for hepatocellular carcinoma (past, present, and future). *J Gastroenterol* 2008; 43: 18-26.
- Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 1991; 15: 270-85.
- Bismuth H, Chiche L, Adam R, et al. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Ann Surg* 1993; 218: 145-51.
- Stone MJ, Fulmer JM, Klintmalm GB. Transplantation for primary hepatic malignancy. In: *Transplantation of the liver*. Busuttill RW, Klintmalm GB (eds). Saunders, Philadelphia 2005; 211-32.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-9.
- Yoo HY, Patt CH, Geschwind JF, Thuluvath PJ. The outcome of liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States between 1988 and 2001: 5-year survival has improved significantly with time. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4329-35.
- Goldaracena N, Mehta N, Scalera I, et al. Multicenter validation of a score to predict prognosis after the development of HCC recurrence following liver transplantation. *HPB* 2019; 21: 731-8.
- Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012; 13: e11-22.
- DuBay D, Sandroussi C, Sandhu L, et al. Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma using poor tumor differentiation on biopsy as an exclusion criterion. *Ann Surg* 2011; 253: 166-72.
- Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394-403.
- Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 35-43.
- Onaca N, Davis GL, Goldstein RM, et al. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a report from the International Registry of Hepatic Tumors in Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 391-9.
- Ito T, Takada Y, Ueda M, et al. Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 1637-44.
- Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J. Metroticket 2.0 model for analysis of competing risks of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2018; 154: 128-39.
- Pomfret EA, Washburn K, Wald C, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 2010; 16: 262-78.
- Yao FY, Mehta N, Flemming J, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015; 61: 1968-77.
- Schlansky B, Chen Y, Scott DL, et al. Waiting time predicts survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a cohort study using the United Network for Organ Sharing registry. *Liver Transpl* 2014; 20: 1045-56.
- Aggarwal A, Te HS, Verna EC, Desai AP. A national survey of hepatocellular carcinoma surveillance practices following liver transplantation. *Transplant Direct* 2020; 7: e638.
- Filgueira NA. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: risk factors, screening and clinical presentation. *World J Hepatol* 2019; 11: 261-72.
- Najjar M, Agrawal S, Emond JC, et al. Pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio: useful prognostic biomarker in hepatocellular carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma* 2018; 5: 17-28.
- Berenguer M, Burra P, Ghobrial M, et al. Posttransplant management of recipients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Working Group Report From the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation* 2020; 104: 1143-9.
- Halazun KJ, Najjar M, Abdelmessih RM, et al. Recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a new MORAL to the story. *Ann Surg* 2017; 265: 557-64.
- Dvorchik I, Schwartz M, Fiel MI, et al. Fractional allelic imbalance could allow for the development of an equitable transplant selection policy for patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2008; 14: 443-50.
- Nault JC, De Reyniès A, Villanueva A, et al. A hepatocellular carcinoma 5-gene score associated with survival of patients after liver resection. *Gastroenterology* 2013; 145: 176-87.
- Shim JH, Lee HC, Han S, et al. Hepatocyte nuclear factor 1β is a novel prognostic marker independent of the Milan criteria in transplantable hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis based on tissue microarrays. *Liver Transpl* 2013; 19: 336-45.
- Shim JH, Kang HJ, Han S, et al. Prognostic value of hepatocyte nuclear factors 4α and 1α identified by tissue microarray in resectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 524-32.
- Mahmud N, John B, Taddei TH, et al. Pre-transplant alpha-fetoprotein is associated with post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence mortality. *Clin Transplant* 2019; 33: e13634.
- Sapisochin G, Goldaracena N, Astete S, et al. Benefit of treating hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation

- and analysis of prognostic factors for survival in a large Euro-American series. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 2286-94.
29. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) score for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplant. *JAMA Oncol* 2017; 3: 493-500.
30. Bürger C, Maschmeier M, Hüsing-Kabar A, et al. Achieving complete remission of hepatocellular carcinoma: a significant predictor for recurrence-free survival after liver transplantation. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019; 2019: 5796074.
31. Germani G, Gurusamy K, Garcovich M, et al. Which matters most: number of tumors, size of the largest tumor, or total tumor volume? *Liver Transpl* 2011; 17 Suppl 2: S58-66.
32. Welling TH, Eddinger K, Carrier K, et al. Multicenter study of staging and therapeutic predictors of hepatocellular carcinoma recurrence following transplantation. *Liver Transpl* 2018; 24: 1233-42.
33. Berry K, Ioannou GN. Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2013; 19: 634-45.
34. Giard JM, Mehta N, Dodge JL, et al. Alpha-fetoprotein slope >7.5 ng/ml per month predicts microvascular invasion and tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2018; 102: 816-22.
35. Toso C, Asthana S, Bigam DL, et al. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology* 2009; 49: 832-8.
36. Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, et al. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: a prospective validation. *Hepatology* 2015; 62: 158-65.
37. Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, et al. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *F Liver Transplant* 2014; 20: 945-51.
38. Yang M, Tan W, Yang X, et al. Homocysteine: a novel prognostic biomarker in liver transplantation for alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma. *Cancer Biomarkers* 2020; 29: 197-206.
39. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: dju124.
40. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 55-60.
41. Halazun KJ, Hardy MA, Rana AA, et al. Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009; 250: 141-51.
42. Brodsky SV, Mendelev N, Melamed M, Ramaswamy G. Vascular density and VEGF expression in hepatic lesions. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16: 373-7.
43. Motomura T, Shirabe K, Mano Y, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment. *J Hepatol* 2013; 58: 58-64.
44. Lai Q, Avolio AW, Manzia TM, et al. Combination of biological and morphological parameters for the selection of patients with hepatocellular carcinoma waiting for liver transplantation. *Clin Transpl* December 2011. doi.org/10.1111/j.1399-0012.2011.01572.
45. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al.; Liver Transplantation French Study Group. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012; 143: 986-94.e3.
46. Kornberg A, Küpper B, Tannapfel A, et al. Patients with non-[18 F]fluorodeoxyglucose-avid advanced hepatocellular carcinoma on clinical staging may achieve long-term recurrence-free survival after liver transplantation. *Liver Transpl* 2012; 18: 53-61.
47. Takada Y, Kaido T, Shirabe K, et al.; LTx-PET study group of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and the Japanese Liver Transplantation Society. Significance of pre-operative fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in prediction of tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma patients: a Japanese multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017; 24: 49-57.
48. Kornberg A, Freesmeyer M, Barthel E, et al. 18F-FDG-uptake of hepatocellular carcinoma on PET predicts microvascular tumor invasion in liver transplant patients. *Am J Transpl* 2009; 9: 592-600.
49. Kim AY, Sinn DH, Jeong WK, et al. Hepatobiliary MRI as novel selection criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 68: 1144-52.
50. Agopian VG, Harlander-Locke MP, Ruiz RM, et al. Impact of pretransplant bridging locoregional therapy for patients with hepatocellular carcinoma within milan criteria undergoing liver transplantation: analysis of 3601 patients from the US Multicenter HCC Transplant Consortium. *Ann Surg* 2017; 266: 525-35.
51. Xu M, Doyle MM, Banan B, et al. Neoadjuvant locoregional therapy and recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2017; 225: 28-40.
52. Otto G, Schuchmann M, Hoppe-Lotichius M, et al. How to decide about liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: size and number of lesions or response to TACE? *J Hepatol* 2013; 59: 279-84.
53. Kulik L, Heimbach JK, Zaïem F, et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018; 67: 381-400.
54. Straś W, Małkowski P, Tronina O. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis – epidemiology, risk factors, clinical implications and treatment. *Clin Exp Hepatol* 2020; 6: 170-5.
55. Mikolasevic I, Filipic-Kanizaj T, Milic S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation – where do we stand? *World J Gastroenterol* 2018; 24: 1491-506.
56. Cholanterii G, Patel R, Khurana S, et al. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: current knowledge and implications for management. *WJH* 2017; 9: 533-43.
57. Berkan-Kawinska A, Piekarska A. Hepatocellular carcinoma in non-alcohol fatty liver disease – changing trends and specific challenges. *Curr Med Res Opin* 2020; 36: 235-43.
58. Zoller H, Tilg H. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *Metabolism* 2016; 65: 1151-60.
59. Takakura K, Oikawa T, Nakano M, et al. Recent insights into the multiple pathways driving non-alcoholic steatohepatitis derive hepatocellular carcinoma. *Front Oncol* 2019; 9: 762.
60. Desterke C, Chiappini F. Lipid related genes altered in NASH connect inflammation in liver pathogenesis progression to HCC: a canonical pathway. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 5594.
61. Siegel AB, Lim EA, Wang S, et al. Diabetes, body mass index, and outcomes in hepatocellular carcinoma patients undergoing liver transplantation. *Transplantation* 2012; 94: 539-43.
62. Mathur A, Franco ES, Leone JP, et al. Obesity portends increased morbidity and earlier recurrence following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *HPB* 2013; 15: 504-10.
63. Sadler EM, Mehta N, Mamatha Bhat M, et al. Liver transplantation for NASH-related hepatocellular carcinoma versus non-NASH etiologies of hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2018; 102: 640-7.



64. Tan DJH, Wong C, Han Ng CH, et al. A meta-analysis on the rate of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplant and associations to etiology, alpha-fetoprotein, income and ethnicity. *J Clin Med* 2021; 10: 238.
65. Li MS, Hou ZH, Yao GZ, et al. The strategy and efficacy of prophylaxis against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation for HBV-related diseases in the era of potent nucleos(t)ide analogues: a meta-analysis. *J Dig Dis* 2021; 22: 91-101.
66. Yuan P, Chen P, Qian Y. Evaluation of antiviral therapy performed after curative therapy in patients with hbv-related hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 5234969.
67. Wu TJ, Chan KM, Chou HS, et al. Liver transplantation in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: the influence of viral characteristics on clinical outcome. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3582-90.
68. Li MR, Chen GH, Cai CJ, et al. High hepatitis B virus DNA level in serum before liver transplantation increases the risk of hepatocellular carcinoma recurrence. *Digestion* 2011; 84: 134-41.
69. Ten CE, Wu HC, Su JJ, Jeng LB. Hepatitis B virus pre-S mutants as biomarkers and targets for the development and recurrence of hepatocellular carcinoma. *Viruses* 2020; 12: 945.
70. 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.
71. 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.
72. 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: 734-40.
73. Nault JC, Colombo M. Hepatocellular carcinoma and direct acting antiviral treatments: controversy after the revolution. *J Hepatol* 2016; 65: 663-5.
74. Guarino M, Sessa A, Cossiga V, et al. Hepatocellular carcinoma and new anti-HCV therapies” of the Italian Association for the Study of the Liver. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 2582-95.
75. Singal AG, Rich NE, Mehta N, et al. Direct-acting antiviral therapy not associated with recurrence of hepatocellular carcinoma in a Multicenter North American Cohort Study. *Gastroenterology* 2019; 156: 1683-92.
76. Singal AG, Lim JK, Kanwal F. AGA clinical practice update on interaction between oral direct-acting antivirals for chronic hepatitis c infection and hepatocellular carcinoma: expert review. *Gastroenterology* 2019; 156: 2149-57.
77. 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.
78. Kohli V, Singhal A, Elliott L, Jalil S. Antiviral therapy for recurrent hepatitis C reduces recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *Transpl Int* 2012; 25: 192-200.
79. Norah A, Terrault NA, Berenguer M, et al. International liver transplantation society consensus statement on hepatitis C management in liver transplant recipients. *Transplantation* 2017; 101: 956-67.
80. Gorgen A, Galvin Z, Huang AC, et al. The impact of direct-acting antivirals on overall mortality and tumoral recurrence in patients with hepatocellular carcinoma listed for liver transplantation: an international multicenter study. *Transplantation* 2020; 104: 2087-96.
81. Jain A, Miller D, Schreiber I, et al. Is there increased risk of hepatocellular carcinoma recurrence in liver transplant patients with direct-acting antiviral therapy? *Hepatol Int* 2019; 13: 190-8.
82. Lim N, Singh D, Jackson S, Lake JR. Recurrence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus (HCV) liver transplant recipients treated with pretransplant direct-acting antiviral (DAA) therapy. *Gastrointest Tumors* 2020; 7: 134-43.
83. Zanetto A, Shalaby S, Vitale A, et al. Dropout rate from the liver transplant waiting list because of hepatocellular carcinoma progression in hepatitis C virus-infected patients treated with direct-acting antivirals. *Liver Transpl* 2017; 23: 1103-12.
84. Piñero F, Boin I, Chagas A, et al. Direct-acting antivirals and hepatocellular carcinoma: no evidence of higher wait-list progression or posttransplant recurrence. *Liver Transpl* 2020; 26: 640-50.
85. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69: 182-236.
86. Saborido BP, Díaz JC, de Los Galanes SJ, et al. Does preoperative fine needle aspiration-biopsy produce tumor recurrence in patients following liver transplantation for hepatocellular carcinoma? *Transplant Proc* 2005; 37: 3874-7.
87. Lopez KT, Kuwada SK, Wong LL. Consequences of needle tract seeding of hepatocellular cancer after liver transplant. *Clin Transplant* 2013; 27: E400-6.
88. Samoylova ML, Dodge JL, Yao FY, Roberts JP. Time to transplantation as a predictor of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014; 20: 937-44.
89. Mehta N, Heimbach J, Lee D, et al. Wait time of less than 6 and greater than 18 months predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: proposing a wait time “sweet spot”. *Transplantation* 2017; 101: 2071-8.
90. Donat M, Alonso S, Pereira F, et al. Impact of histological factors of hepatocellular carcinoma on the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc* 2016; 48: 1968-77.
91. Agopian VG, Harlander-Locke M, Zarrinpar A, et al. A novel prognostic nomogram accurately predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: analysis of 865 consecutive liver transplant recipients. *J Am Coll Surg* 2015; 220: 416-27.
92. Sharma P, Welch K, Hussain H, et al. Incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation in the MELD era. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 806-12.
93. Vagefi PA, Dodge JL, Yao FY, Roberts JP. Potential role of the donor in hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2015; 21: 187-94.
94. Orci LA, Berney T, Majno PE, et al. Donor characteristics and risk of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Br J Surg* 2015; 102: 1250-7.
95. Kim JM, Chung YJ, Kim S. Impact of graft weight change during perfusion on hepatocellular carcinoma recurrence after living donor liver transplantation. *Front Oncol* 2021; 10: 609844.
96. Lozanovski VJ, Döhler B, Weiss KH. The differential influence of cold ischemia time on outcome after liver transplantation for different indications – who is at risk? A Collaborative Transplant Study Report. *Front Immunol* 2020; 11: 892.
97. Nagai S, Yoshida A, Facciuto M, et al. Ischemia time impacts recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Hepatology* 2015; 61: 895-904.
98. Kornberg A, Witt U, Kornberg J, et al. Extended ischemia times promote risk of HCC recurrence in liver transplant patients. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2832-9.
99. Mangus RS, Fridell JA, Vianna RM, et al. Use of the piggyback hepatectomy technique in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2008; 85: 1496-9.
100. Grąt M, Kornasiewicz O, Lewandowski Z, et al. The impact of surgical technique on the results of liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Transplant* 2013; 18: 448-59.

101. Rodríguez-Perálvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; 59: 1193-9.
102. Schwartz M, Konstadoulakis M, Roayaie S. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: is immunosuppression a factor? *Liver Transpl* 2005; 11: 494-6.
103. Chen ZS, He F, Zeng FJ, et al. Early steroid withdrawal after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5273-6.
104. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, et al. Role of immunosuppression and tumor differentiation in predicting recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a multicenter study of 412 patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7319-25.
105. Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 411-9.
106. Cholongitas E, Mamou C, Rodríguez-Castro KI, Burra P. Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Transpl Int* 2014; 27: 1039-49.
107. Toso C, Meeberg GA, Bigam DL, et al. De novo sirolimus-based immunosuppression after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term outcomes and side effects. *Transplantation* 2007; 83: 1162-8.
108. Castroagudín JF, Molina-Pérez E, Ferreiro-Iglesias R, Varo-Pérez E. Strategies of immunosuppression for liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 2011; 43: 711-3.
109. Tarantino G, Magistri P, Ballarin R, Di Francia R. Oncological impact of mTOR inhibitor immunosuppressive therapy after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: review of the literature. *Front Pharmacol* 2016; 7: 387.
110. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a randomized, multicenter, open-label phase 3 trial. *Transplantation* 2016; 100: 116-25.
111. Schnitzbauer AA, Filmann N, Adam R. mTOR Inhibition is most beneficial after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with active tumors. *Ann Surg* 2020; 272: 855-62.
112. Gül-Klein S, Kästner A, Haber PK. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation is associated with episodes of acute rejections. *J Hepatocell Carcinoma* 2021; 8: 133-43.
113. Lai Q, Iesari S, Finkenstedt A, Hoppe-Lotichius M. Hepatocellular carcinoma recurrence after acute liver allograft rejection treatment: a multicenter European experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2019; 18: 517-24.
114. Saab S, McTigue M, Finn RS, Busuttil RW. Sorafenib as adjuvant therapy for high-risk hepatocellular carcinoma in liver transplant recipients: feasibility and efficacy. *Exp Clin Transplant* 2010; 8: 307-13.
115. Teng CL, Hwang WL, Chen YJ, et al. Sorafenib for hepatocellular carcinoma patients beyond Milan criteria after orthotopic liver transplantation: a case control study. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 41.
116. Satapathy SK, Das K, Kocak M, et al. No apparent benefit of preemptive sorafenib therapy in liver transplant recipients with advanced hepatocellular carcinoma on explant. *Clin Transplant* 2018; 32: e13246.
117. Dikilitas M. Why adjuvant and neoadjuvant therapy failed in HCC. Can the new immunotherapy be expected to be better? *J Gastrointest Cancer* 2020; 51: 1193-6.
118. Firl DJ, Sasaki K, Agopian VG, et al. Charting the path forward for risk prediction in liver transplant for hepatocellular carcinoma: international validation of HALTHCC among 4,089 patients. *Hepatology* 2020; 71: 569-82.
119. Sasaki K, Firl DJ, Hashimoto K, et al. Development and validation of the HALT-HCC score to predict mortality in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 595-603.
120. Bodzin AS, Lunsford KE, Markovic D, et al. Predicting mortality in patients developing recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: impact of treatment modality and recurrence characteristics. *Ann Surg* 2017; 266: 118-25.
121. Ekpanyapong S, Philips N, Bao-Li Loza, et al. Predictors, presentation, and treatment outcomes of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a large single center experience. *J Clin Exp Hepatol* 2020; 10: 304-15.
122. Ho CM, Lee CH, Lee MC, et al. Survival after treatable hepatocellular carcinoma recurrence in liver recipients: a nationwide cohort analysis. *Front Oncol* 2021; 10: 616094.
123. Lee DD, Sapisochin G, Mehta N, et al. Surveillance for HCC after liver transplantation: increased monitoring may yield aggressive treatment options and improved postrecurrence survival. *Transplantation* 2020; 104: 2105-12.
124. Verna EC, Patel YA, Aggarwal A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: management after the transplant. *Am J Transplant* 2020; 20: 333-47.
125. Roayaie S, Schwartz JD, Sung MW, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver Transpl* 2004; 10: 534-40.
126. Toso C, Cader S, Mentha-Dugerdil A, et al. Factors predicting survival after post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 342-7.
127. Yang Z, Wang S, Tian XY, et al. Impact of treatment modalities on patients with recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: preliminary experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2020; 19: 365-70.
128. Xu SL, Zhang YC, Wang GY, et al. Survival analysis of sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40: 674-81.
129. De Simone P, Crocetti L, Pezzati D, et al. Efficacy and safety of combination therapy with everolimus and sorafenib for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transplant Proc* 2014; 46: 241-4.

## PRACA POGLĄDOWA

# Przeszczepianie wątroby od dawców z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C

## Liver transplant from donors with chronic hepatitis

Olga Tronina

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

**ADRES DO KORESPONDENCJI:** Olga Tronina, Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa, tel.: +48 22 502 12 32, faks: 22 502 21 26, e-mail: [olga.tronina@wum.edu.pl](mailto:olga.tronina@wum.edu.pl)

### STRESZCZENIE

Przeszczepienie wątroby jest obecnie standardową metodą leczenia pacjentów z ostrą lub schyłkową niewydolnością wątroby. Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, choć zauważalnie zmniejszają liczbę biorców wątroby z powodu marskości pozapalnej HCV, nie mają wpływu na zwiększającą się listę oczekujących na transplantację. Wzrastające zapotrzebowanie na narządy przy nieoptymalnej liczbie dawców zmusza do poszukiwania alternatywnych rozwiązań. Poza możliwością wykorzystania marginalnych dawców i narządów trwają rozważania nad pozyskiwaniem narządów od młodych anti-HCV i HCV PCR-dodatnich dawców po przedawkowaniu opioidów. Dotychczasowe doniesienia zachęcają do takiego rozwiązania. Jest to możliwe dzięki nie tylko skutecznej i bezpiecznej terapii o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, lecz także racjonalnemu procesowi kwalifikacyjnemu biorcy i dawcy z oceną wirusologiczną oraz stopniem zaawansowania włóknienia wątroby.

**SŁOWA KLUCZOWE:** przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, przeszczepienie wątroby, włóknienie wątroby.

### ABSTRACT

A liver transplant is, currently, the standard method of treating patients with acute or end-stage liver failure. Although DAAs significantly reduce the number of liver recipients suffering from HCV, they do not do much to reduce the constantly growing transplant waiting list. The increasing need for organs, coupled with a suboptimal number of donors forces us to look for alternative solutions. Apart from utilising marginal donors and organs, there is an ongoing debate on obtaining organs from young anti-HCV and HCV PCR positive donors after opioid overdose. Current reports encourage such a solution. This method is becoming a possibility due to effective and safe direct antiviral treatments, as well as a rational qualifying process of the donor and recipient including a virological assessment and liver cirrhosis advancement level.

**KEY WORDS:** chronic hepatitis C, liver transplantation, liver fibrosis.

Transplantacja wątroby jest skomplikowanym zabiegiem chirurgicznym ratującym życie pacjentom w ostrej lub schyłkowej niewydolności wątroby. Obecnie jednym z najczęstszych wskazań do transplantacji wątroby jest marskość pozapalna HCV. Sytuacja zmienia się dzięki lekom o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym. Ich niemal 100-procentowa skuteczność i bezpieczeństwo zmienia w kolejnych latach rozkład wskazań do przeszczepienia wątroby. Zgodnie z Europejskim Rejestrem Przeszczepień Wątroby (*The European Liver Transplant Registry – ELTR*) zauważalnie mniej biorców wymaga transplantacji z powodu

marskości w przebiegu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C [1].

Z 30,9% do 22,7% zmniejszyła się liczba HCV-dodatnich pacjentów oczekujących na przeszczepienie, z 25,2% do 17,6% zredukowała się też liczba HCV-dodatnich przeszczepionych biorców wątroby [2]. Nie zmniejszy to jednak liczby pacjentów oczekujących na przeszczepienie. Zwiększa się pula chorych z alkoholową marskością wątroby, niepokojąco wzrasta też liczba pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, w którym dominującą przyczyną jest marskość pozapalna HCV i alkoholowa choroba wątroby [3].

Każdego roku w Stanach Zjednoczonych na przeszczepienie wątroby oczekuje ponad 12 tysięcy pacjentów. Narząd otrzymuje około 10 tysięcy zakwalifikowanych do transplantacji. Część pacjentów umiera na liście oczekujących, nie doczekawszy przeszczepienia. Pozostali z powodu progresji niewydolności wątroby są usuwani z listy oczekujących ze względu na zbyt duże ryzyko zabiegu chirurgicznego. W krajach Europy Zachodniej śmiertelność pacjentów oczekujących na przeszczepienie wątroby wynosi 15–30%.

Szansą jest zwiększenie liczby donacji. Czy rozwiązaniem może być pozyskiwanie narządów od młodych, zakażonych HCV osób umierających z powodu przedawkowania opioidów?

Według danych *the United Network for Organ Sharing* liczba anty-HCV-dodatnich/HCV RNA-ujemnych dawców w Stanach Zjednoczonych wynosi 1,8%, zwiększając się do 4,2% w przypadku dawców anty-HCV-dodatnich/HCV RNA-dodatnich [4].

Od 2000 roku nawet o 350% zwiększa się liczba śmiertelnych przypadków przedawkowania. Według CDC w 2019 roku przedawkowanie opioidów odpowiadało za 49 860 zgonów, co stanowi ponad 70% wszystkich zgonów wynikających z nadużycia narkotyków [5]. Wśród nich przeważają młodzi, potencjalnie zdrowi 20–45-latkowie, co zwiększa liczbę dawców wysokiego ryzyka transmisji chorób zakaźnych [6].

Wśród potencjalnych dawców HCV-dodatnich są osoby zarówno z samoistnym klirensiem wirusa, co zdarza się u 14–26% zakażonych HCV, jak i z wywiadem eradykacji wirusa po skutecznej terapii przeciwwirusowej. U tych osób dowodem na przebyciu zakażenia jest obecność przeciwciał anty-HCV [7]. Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym zwiększają całkowitą pulę dawców anty-HCV-dodatnich [8].

W takich przypadkach nadal istnieje ryzyko transmisji zakażenia, ale jest ono niewielkie i zgodnie z danymi wynosi 0,32–3% [9].

Zdecydowanie większe ryzyko transmisji dotyczy dawców z aktywną wiremą, dodatnim HCV PCR, czasem z ujemnymi przeciwciałami anty-HCV u pacjentów w okienku serologicznym w pierwszych tygodniach replikacji lub nawet ujemnym HCV RNA PCR

w pierwszym tygodniu utajonej fazy namnażania wirusa u dawców z grupy szczególnego ryzyka, jakim są osoby nadużywające dożylnych narkotyków [10].

Czy rutynowe pobieranie narządów od HCV-dodatnich dawców dla pacjentów negatywnych ma szansę powodzenia? Czy zwiększające się każdego roku zapotrzebowanie na przeszczepienie wątroby i ryzyko utraty oczekującego biorcy ze zdekompensowaną marskością wątroby zrównoważy ryzyko transmisji wirusa, gwałtownych postaci uszkodzenia wątroby, takich jak nadostre lub cholestatyczne włóknienie zapalenie wątroby, szacowaną szansę na powodzenie leczenia przeciwwirusowego oraz etyczne aspekty przeszczepienia narządu od HCV-dodatniego dawcy? (tab. 1) [11].

Zgodnie z danymi *United Network for Organ Sharing* w latach 2015–2016 4,2% potencjalnych dawców w Stanach Zjednoczonych miało dodatnie przeciwciała anty-HCV i dodatni HCV PCR [12].

Alternatywą dla wątroby pozyskanej od HCV-dodatniego, młodego dawcy są narządy marginalne, o istotnym sfluszczeniu, co zwiększa ryzyko wczesnej dysfunkcji lub pierwotnego niepodjęcia czynności przeszczepionego narządu. Równie niekorzystnym rozwiązaniem jest wykorzystanie narządów od dawcy po zatrzymaniu krążenia, co zwiększa ryzyko niedokrwienia oraz powikłań naczyniowych i żółciowych u biorcy.

Zdecydowanie prościej podjąć decyzję w przypadku ratowania życia pacjenta z piorunującym uszkodzeniem wątroby czy już zakażonego wirusem C. W tych przypadkach ryzyko wydaje się zdecydowanie mniej istotne niż możliwość wykonania ratującej życie operacji.

Odsetek przeszczepień od dawców HCV-dodatnich do biorców HCV-dodatnich wzrasta w ostatnich latach z 7% do 17% [13]. Zmniejsza się prawdopodobieństwo odmowy przeszczepienia narządu HCV-dodatniego przez zarówno ośrodki transplantacyjne, jak i biorców narządów.

Istotną grupą dawców są pacjenci z wywiadem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, którzy przeszli skuteczną terapię przeciwwirusową lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym.

TABELA 1. Za i przeciw przeszczepianiu wątroby od dawcy przewlekle zakażonego wirusem HCV [11]

| Za                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Przeciw                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększenie puli dawców</li> <li>• zmniejszenie śmiertelności na liście oczekujących</li> <li>• młodszy dawcy bez chorób towarzyszących</li> <li>• wysoka skuteczność przeciwwirusowa DAA</li> <li>• porównywalne przeżycie narządu i biorcy</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 100-procentowe ryzyko transmisji wirusa z przeszczepioną wątrobą</li> <li>• wysoka cena DAA</li> <li>• potencjalny ograniczony dostęp do terapii DAA</li> <li>• możliwe interakcje lekowe</li> <li>• ewentualne zgody ubezpieczyciela</li> <li>• trwałe uszkodzenie narządu przez infekcję HCV</li> <li>• aspekty etyczne</li> </ul> |

DAA – leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym.

Czy w dobie ery leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym istnieje ryzyko progresji włóknienia i szybkiej marskości przeszczepionego narządu od HCV-dodatniego dawcy? Czy występuje ryzyko braku skuteczności terapii przeciwwirusowej?

Pangenotypowe leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym wydają się gwarantem skuteczności i bezpieczeństwa leczenia przeciwwirusowego, bez ryzyka niepowodzenia terapii, nawet w trudnych dotychczas do leczenia genotypach, bez zagrożeń wynikających z działań niepożądanych i interakcji lekowych. Ponadto leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym pozwalają na szybkie rozpoczęcie terapii, we wczesnym okresie po transplantacji lub nawet w okresie okołotransplantacyjnym, co pozwala zapobiec progresji zapalenia i włóknienia w przeszczepionej wątrobie [14].

Era leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym zwiększyła 3-letnie przeżycie ujemnych biorców otrzymujących narząd od anty-HCV-dodatniego dawcy z 79% do 88%. Podobnie z 78% do 85% zwiększyło się przeżycie w przypadku przeszczepienia, w których zarówno biorca, jak i dawca mieli dodatnie przeciwciała anty-HCV [8].

Każdego roku w Stanach Zjednoczonych wzrasta odsetek przeszczepień od HCV PCR-dodatnich dawców. W 2015 roku było to 3,8%, a w 2017 roku 5,3% wszystkich przeszczepień.

W większości przypadków HCV PCR-dodatnie narządy przeszczepiono biorcom HCV-dodatnim. Dodatnia wiremia u dawcy nie miała wpływu na 1-roczone i 2-letnie przeżycie przeszczepionego narządu i było ono porównywalne z dawcami niereplikującymi [15].

Wieloośrodkowe, amerykańskie badanie opisuje 34 seronegatywnych biorców, u których dokonano przeszczepienia od seropozytywnych dawców, w tym 20 z aktywną wiriemią i 14 HCV PCR-ujemnych. U żadnego z biorców, którzy otrzymali HCV RNA-ujemny narząd, nie doszło do replikacji wirusa, natomiast u wszystkich w pierwszych 3 dniach po transplantacji po otrzymaniu narządu od dawcy HCV RNA-dodatniego. Leczenie przeciwwirusowe rozpoczęto w 1. miesiącu po transplantacji. Wszyscy pacjenci uzyskali trwałą odpowiedź wirusologiczną [16].

Potencjalnymi ograniczeniami, w zależności od kraju, mogą być dostęp do terapii i jej cena. Ponadto warto pamiętać o ryzyku pierwotnej oporności związanej z wariantami opornymi na NS5A inhibitory, co rzadko, ale może mieć wpływ na niepowodzenie terapii.

Chyba najwięcej kontrowersji dotyczących przeszczepienia od dawców HCV-dodatnich ma związek z przeszczepianiem wątroby, która jest głównym rezerwuarem wirusa i nie ma wystarczająco dużo danych

na odwracalność włóknienia towarzyszącego przewlekłemu zapaleniu HCV. Niepokojące dane naukowców z Cambridge University dotyczące oceny tkanki wątrobowej pacjentów z ujemnym HCV PCR nie zachęcają do rutynowego przeszczepiania HCV-dodatnich narządów. Bogate nacieki komórek CD8+ odpowiadają za toczący się immunologiczny postęp włóknienia mimo eradykacji wirusa [17].

Podobny problem może wynikać z utajonej infekcji HCV w przypadku wykrywalnego materiału genetycznego HCV w tkance wątrobowej lub w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej mimo braku detekcji HCV RNA w surowicy. Taka sytuacja może się zdarzyć po skutecznej terapii przeciwwirusowej u pacjenta z przetrwałą hiperaminotransferazemią [18].

Bez dogłębnej znajomości problematyki zakażeń HCV, doskonałego zaplecza laboratoryjnego i możliwości oceny histologicznej przeszczepienie wątroby od dawców HCV-dodatnich może być trudnym i ryzykownym wyzwaniem.

Wieloośrodkowe badanie potwierdza szybszy, 1-roczy i 3-letni postęp włóknienia u biorców narządów HCV-dodatnich (14% vs 7% i 48% vs 33%). Praca ta jednak została opublikowana w 2012 roku, czyli przed możliwością terapii lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, które mają już udowodnione potencjalną częściową regresję włóknienia.

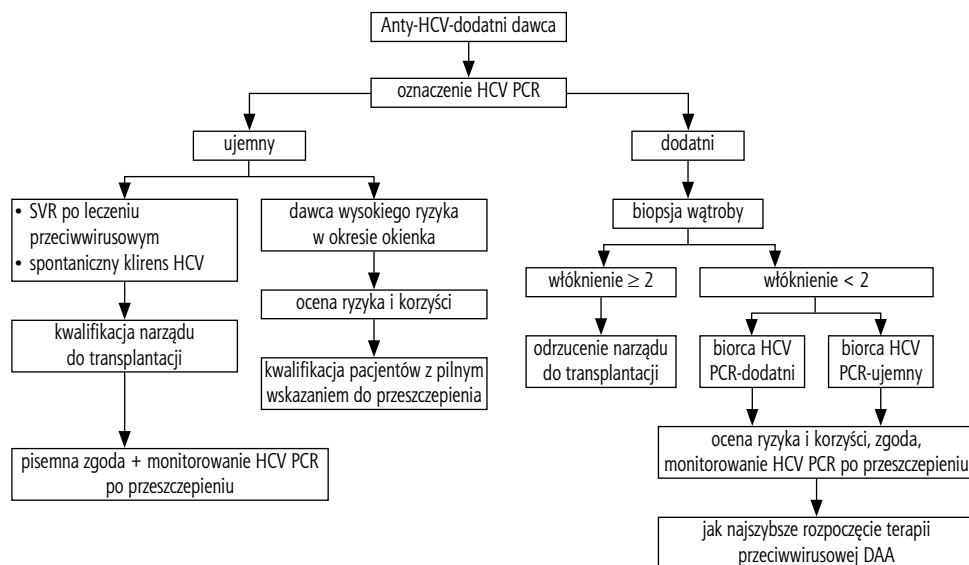
Badania przeprowadzone po 2014 roku w ogromnej, blisko 2-tysięcznej populacji biorców HCV-dodatnich narządów mówią o porównywalnym długoterminowym przeżyciu narządu i biorcy w porównaniu z dawcą HCV-ujemnym [19].

Bohorquez opisał grupę 61 HCV-ujemnych biorców, którym przeszczepiono HCV PCR-dodatni narząd.

Transplantacje wykonano w latach 2018–2019. W jednorocznym porównaniu z narządami od dawców HCV-ujemnych nie stwierdzono różnicy w przeżyciu narządu i pacjentów. Zasadniczym warunkiem przeszczepienia od HCV-dodatniego dawcy był dostęp do leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, możliwość leczenia, brak istotnych interakcji lekowych, a także zgoda pacjenta. Terapię przeciwwirusową wdrożono w ciągu pierwszych 2 miesięcy po transplantacji i wszyscy leczeni pacjenci eradykowali wirusa [15].

Czasem decyzja o wyprzedzającym przeszczepieniu od nieoptymalnego HCV-dodatniego dawcy może wynikać nie ze stopnia zaawansowania uszkodzenia wątroby, a z towarzyszących stanów klinicznych pogarszających rokowanie pacjenta.

Przykładem może być opisany przez Saberiego przypadek 57-letniego pacjenta po skutecznej terapii przeciwwirusowej HCV, któremu z powodu zespołu wątrobowo-płucnego zdecydowano wykonać trans-



RYCINA 1. Algorytm kwalifikacji wątroby od dawcy HCV-dodatniego [11]

plantację wątroby od HCV PCR-dodatniego dawcy. Po 3 tygodniach po zabiegu rozpoczęto terapię przeciwwirusową z uzyskaniem trwałej odpowiedzi wirusologicznej [20].

Ważnym zagadnieniem decydującym o wyborze HCV-dodatniego dawcy jest stopień włóknienia wątroby. Nie wiadomo, czy terapia przeciwwirusowa dawców z istotnym stopniem zaawansowania włóknienia wątroby w biopsji zerowej  $F \geq 2$  pozwoli na częściową regresję włóknienia, co poprawi długoterminowe przeżycie narządu [21].

Opisywane dotychczas doskonale rezultaty transplantacji wątroby od dawcy HCV-dodatniego mogą wynikać z wybitnie starannej selekcji biorcy i dawcy, biorcy z zaawansowaną niewydolnością wątroby lub wysoką punktacją skali wg Childa-Pugha i MELD, a także bardzo zmniejszonego komfortu życia i młodszego dawcy, z mniejszą punktacją MELD, bez chorób towarzyszących, bez istotnego stłuszczenia i z nieznacznie zaawansowanym włóknieniem narządu [22].

Po transplantacji terapia schematami pangenotypowymi pozwala na wczesne rozpoczęcie terapii przeciwwirusowej, bez obaw o interakcje lekowe, wpływ na stężenia leków immunosupresyjnych, ryzyko ostrego odrzucania przeszczepionego narządu i zmniejszenie przeżycia narządu i biorcy [23] (ryc. 1).

Rozważając aspekt etyczny przeszczepienia od dawcy HCV-dodatniego, wydaje się to mniej istotne dla biorców przeszczepianych z powodu zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego lub ze zdekomensowaną marskością wątroby, dla których czas oczekiwania na narząd optymalny istotnie się skraca. W każdym przypadku taka decyzja powinna być wyborem biorcy po wyjaśniającej dyskusji z lekarzem kwalifikującym [24].

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Rene A, Karam V, Cailliez V, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR)–50-year evolution of liver transplantation. *Transplant Int* 2018; 31: 1293-317.
2. Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2016 annual data report: liver. *Am J Transplant* 2018; 18 (Suppl 1): 172-253.
3. Chu KKW, Wong KHC, Chok KSH. Expanding indications for liver transplant: tumor and patient factors. *Gut Liver* 2021; 15: 19-30.
4. Kling CE, Perkins JD, Landis CS, et al. Utilization of organs from donors according to hepatitis C antibody and nucleic acid testing status: time for change. *Am J Transplant* 2017; 17: 2863-8.
5. CDC Centers for Disease Control and Prevention <https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/statedeaths.html> Access 15.05.2021.
6. Goldberg DS, Blumberg E, McCauley M, et al. Improving organ utilization to help overcome the tragedies of the opioid epidemic. *Am J Transplant* 2016; 16: 2836-41.
7. Brown KA, Hassan M. Utilizing donors with hepatitis C antibody positivity and negative nucleic acid testing. *Curr Transplant Rep* 2018; 5: 327-33.
8. Cotter TG, Paul S, Sandikci B, et al. Increasing utilization and excellent initial outcomes following liver transplant of hepatitis C virus (HCV)-viremic donors into HCV-negative recipients: outcomes following liver transplant of HCV-viremic donors. *Hepatology* 2019; 69: 2381-95.
9. Kucirka LM, Sarathy H, Govindan P, et al. Risk of window period hepatitis-C infection in high infectious risk donors: systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2011; 11: 1188-200.
10. Rudd RA, Aleshire N, Zibbell JE, Gladden RM. Increases in drug and opioid overdose deaths in United States, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 64: 1378-82.
11. Selzner N, Berenguer M. Should organs from hepatitis C-positive donors be used in hepatitis C-negative recipients for liver transplantation? *Liver Transpl* 2018; 24: 831-40.
12. Ormeci A, Yildiz C, Seber B, et al. Usage of HCV viremic organs in liver transplantation to anti-HCV negative recipients:

- the current status and review of literature. *Turk J Gastroenterol* 2019; 30: 771-5.
13. Kling CE, Perkins JD, Landis CS, et al. Utilization of organs from donors according to hepatitis C antibody and nucleic acid testing status: time for change. *Am J Transplant* 2017; 17: 2863-8.
  14. Chhatwal J, Samur S, Bethea ED, et al. Transplanting hepatitis C virus-positive livers into hepatitis C virus-negative patients with preemptive antiviral treatment: a modeling study. *Hepatology* 2018; 67: 2085-95.
  15. Bohorquez H, Bugeaud E, Bzowej N, et al. Liver transplantation using hepatitis C virus-viremic donors into hepatitis C virus-aviremic recipients as standard of care. *Liver Transpl* 2021; 27: 548-57.
  16. Aql B, Wijarnpreecha K, Pungpapong S, et al. Outcomes following liver transplantation from HCV-seropositive donors to HCV-seronegative recipients. *J Hepatol* 2021; 74: 873-80.
  17. Hoare M, Gelson WT, Rushbrook SM, et al. Histological changes in HCV antibody positive, HCV RNA-negative subjects suggest persistent virus infection. *Hepatology* 2008; 48: 1737-45.
  18. Elmasry S, Wadhwa S, Bang BR, et al. Detection of occult hepatitis C virus infection in patients who achieved a sustained virologic response to direct-acting anti viral agents for recurrent infection after liver transplantation. *Gastroenterology* 2017; 152: 550-3.
  19. Stepanova M, Sayiner M, de Avila L, et al. Long-term outcomes of liver transplantation in patients with hepatitis C infection are not affected by HCV positivity of a donor. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 137.
  20. Saberi B, Hamilton JP, Durand CM, et al. Utilization of hepatitis C virus RNA-positive donor liver for transplant to hepatitis C virus RNA-negative recipient. *Liver Transpl* 2018; 24: 140-3.
  21. Coilly A, Samuel D. Pros and cons: usage of organs from donors infected with hepatitis C virus – revision in the direct-acting antiviral era. *J Hepatol* 2016; 64: 226-31.
  22. Wadhwa V, Harimato N, Lubezky N, et al. The impact of donor liver allograft fibrosis on patients undergoing liver transplantation. *Clin Transplant* 2018; 32: e13187.
  23. 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.
  24. Kwong AJ, Wall A, Melcher M, et al. Liver transplantation for HCV non-viremic recipients with HCV viremic donors. *Am J Transplant* 2019; 19: 1380-7.







ISSN 1730-5039



9 771730 503116